

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

DISSERTATION

Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen in Berlin und
Brandenburg unter besonderer Berücksichtigung der Blutkultur-
Frequenz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Almut Karla Henrike Hundt
geborene Gräfin von Roedern

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abstrakt	1
Abstract	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen	5
1.1.1 Formen Invasiver Candidiasis	5
1.1.2 Varianz der Häufigkeit Invasiver Candidiasis	6
1.1.3 Bedeutung der Kenntnis der Häufigkeit Invasiver Candidiasis	7
1.2 Die Rolle der Diagnostik Invasiver Candidiasis.....	7
1.2.1 Relevanz der Diagnostik	7
1.2.2 Blutkulturen	8
1.2.3 Biopsate	10
1.2.4 Alternative Diagnostik.....	10
1.3 Einflussfaktoren auf die Häufigkeit Invasiver Candidiasis	12
1.3.1 Pathogenese Invasiver Candidiasis	12
1.3.2 Strukturparameter als Einflussfaktoren auf die Häufigkeit Invasiver Candidiasis	12
1.4 Zielsetzung	13
2 Methodik.....	15
2.1 Studiendesign und -durchführung.....	15
2.2 Datenerfassung	15
2.2.1 Studienpopulation	15

2.2.2	Häufigkeit Invasiver Candidiasis	17
2.2.3	Diagnostik Invasiver Candidiasis.....	18
2.2.4	Strukturparameter	18
2.3	Statistik	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Studienpopulation	22
3.2	Zielgröße.....	22
3.3	Häufigkeit Invasiver Candidiasis.....	23
3.4	Diagnostik Invasiver Candidiasis	24
3.5	Strukturparameter als Einflussfaktoren auf die IC-Inzidenzdichte.....	28
3.6	Assoziation von Einsatz und Verfügbarkeit von Diagnostik sowie Strukturparametern mit der IC-Inzidenzdichte	34
4	Diskussion	37
4.1	Studienpopulation	37
4.2	Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis auf INABBRA-ITS im nationalen und internationalen Vergleich	37
4.3	Diagnostik Invasiver Candidiasis	43
4.3.1	Blutkultur-Frequenz.....	44
4.3.2	Biopsate	46
4.3.3	Alternative Diagnostik.....	46
4.4	Strukturparameter als Einflussfaktoren auf die IC-Inzidenzdichte.....	47
4.4.1	Größe des Krankenhauses, Lokalisation in einem Universitätsklinikum, ITS-Größe.....	47
4.4.2	Patientenstruktur und Level of care.....	48
4.4.3	ITS-Verweildauer	49
4.4.4	Arbeitsbelastung	50
4.5	Methodenkritik und Limitationen	52

4.6 Zusammenfassung und Ausblick	53
5 Literaturverzeichnis	56
Eidesstattliche Versicherung	i
Lebenslauf	ii
Publikationsliste	iv
Danksagung	v

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Intensivstationen.....	22
Abbildung 2: Boxplot-Darstellung der IC-Inzidenzdichte [IC-Fälle pro 1000 ITS-Patiententage]	24
Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der BK-Frequenz [abgenommene BKs pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS].....	26
Abbildung 4: Boxplot-Darstellung der ITS-Verweildauer (a), Bettenbelegungsdichte (b) und Patienten-pro-Pflege-Rate (c)	29
Abbildung 5: Krankenhausgrößen der 15 Studien-ITS	29
Abbildung 6: Darstellung der IC-Inzidenzdichte über in univariater Analyse signifikant assoziierte Parameter und BK-Frequenz.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: IC-Inzidenzdichte, IC-Inzidenz und Candida-Rate	23
Tabelle 2: Einsatz und Verfügbarkeit der Diagnostik Invasiver Candidiasis	25
Tabelle 3: Relatives Risiko Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen gruppiert nach Einsatz und Verfügbarkeit der Diagnostik Invasiver Candidiasis	27
Tabelle 4: Strukturparameter der Intensivstationen	28
Tabelle 5: Relatives Risiko Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen gruppiert nach ITS-Strukturparametern	30
Tabelle 6: Assoziationsanalyse mit der Zielgröße IC-Inzidenzdichte	36
Tabelle 7: Aktuelle Studien zur IC-Häufigkeit bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten auf chirurgischen und/oder konservativen ITS in Europa und den USA	38

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom des Erwachsenen)
BDG	β-1,3-D-Glukan
BK	Blutkultur
BSI	Blutstrominfektion
bzw.	beziehungsweise
HELICS	Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance
IC	Invasive Candidiasis
ICD-10 (GM)	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (German Modification)
IMCU	intermediate care unit
ICU	intensive care unit
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INABBRA	Innovationsallianz Berlin Brandenburg
ITS	Intensivstation
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
PCR	Polymerase Chain Reaction
spp.	Species
VWD	Verweildauer
z. B.	zum Beispiel
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abstrakt

Einleitung: Die Candidämie, eine Form der Invasiven Candidiasis (IC), ist die häufigste invasive Mykose auf chirurgischen und konservativen Intensivstationen (ITS). Die korrekte und frühzeitige Diagnose ist entscheidend für kritisch kranke Risikopatienten und wird durch den Nachweis in der Blutkultur (BK) gesichert. Andere Formen Invasiver Candidiasis wie tiefe intraabdominelle Infektionen können durch Blutkulturnachweise nur unvollständig diagnostiziert werden. In Studien auf Intensivstationen variiert die in erster Linie auf Candidämie-Nachweisen beruhende IC-Häufigkeit erheblich. Allerdings sind auch die berichteten BK-Abnahmeraten (BK-Frequenz) sehr unterschiedlich.

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit von IC in der operativen Intensivmedizin in Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen zu ermitteln und auf eine Assoziation mit der BK-Frequenz zu überprüfen. Dazu wurden ITS-Strukturparameter erhoben, die als Einflussfaktoren auf die IC-Inzidenzdichte angenommen werden. Sekundäres Studienziel war die Anwendung weiterer spezieller IC-Diagnostik.

Methodik: Nach Zulassung der Studie von der Ethikkommission der Charité und Registrierung (NCT01393002) wurden webbasierte retrospektive anonymisierte Fragebögen an die Chefärztinnen und -ärzte der Innovationsallianz Berlin Brandenburg (INABBRA), einem Netzwerk regionaler Abteilungen für Anästhesie und Intensivmedizin, versandt. Die Zahl der IC-Infektionen im Jahr 2010 wurde anhand der nach ICD-10 kodierten Fälle festgestellt. Die Berechnung der IC-Inzidenzdichte und BK-Frequenz erfolgte als Zahl der IC-Patientenfälle, beziehungsweise abgenommener BKs, pro 1000 Patiententage und die der IC-Inzidenz pro 1000 ITS-Patientenfälle. Die Candida-Rate stellt den prozentuellen Anteil von Candida-Blutstrominfektionen an allen Blutstrominfektionen dar. Die Assoziation von Diagnostik- und Strukturparametern und IC-Inzidenzdichte wurden in einfacher und multipler robuster Regression überprüft.

Ergebnisse: 15 ITS versorgten 20.901 Patienten an 87.945 Patiententagen, darunter Patienten mit Candida-Sepsis (n = 111), -Endokarditis (n = 2) und -Meningitis (n = 1). Die IC-Inzidenzdichte belief sich auf 0,8 [Bandbreite: 0,0 – 3,3] pro 1000 Patiententage. Die IC-Inzidenz betrug 4,4 [0,0 – 15,7] pro 1000 ITS-Patientenfälle

und in 5,4 % [0,0 – 50,0 %] aller positiven BKs wurden *Candida* spp. nachgewiesen. Die BK-Frequenz war im Median 70,0 [35,3 – 161,2] pro 1000 Patiententage und nicht signifikant mit der IC-Inzidenzdichte assoziiert. Auf jeweils sechs ITS waren Biopsate und zusätzliche spezielle Diagnostik verfügbar. Als einziger Strukturparameter war die durchschnittliche ITS-Patienten-Verweildauer signifikant mit einer erhöhten IC-Inzidenzdichte assoziiert.

Schlussfolgerung: Die IC-Häufigkeit auf INABBRA-ITS ist vergleichbar zu europäischen und US-amerikanischen Studien auf gemischten ITS. Eine hohe Rate von Blutkulturen auf ITS kann eine variierende IC-Inzidenzdichte auf Intensivstationen nicht ausreichend erklären. Biopsate werden selten abgenommen und alternative spezielle Diagnostik steht nur eingeschränkt zur Verfügung. Die IC-Diagnosestellung auf chirurgisch-konservativen ITS ist möglicherweise unzureichend und kann mit einer einfachen Erhöhung der Blutkulturrate nicht verbessert werden.

Abstract

Introduction: Candidemia is a type of invasive candidiasis (IC) infection which is the most common invasive mycosis in surgical and medical intensive care units (ICUs). A correct and prompt diagnosis of IC is crucial for critically ill patients at risk and is evidenced by blood cultures (BCs). However, BCs are of limited use in the diagnosis of other ICs such as deep intraabdominal infections. In studies in ICUs the frequency of IC, primarily candidemia, varies considerably. At the same time, the frequency of the blood culture sampling (BC-frequency) also differs greatly.

The primary aim of this study was to determine the IC frequency in mixed ICUs in hospitals providing different levels of care and evaluate its dependency on the BC-frequency. ICU structure parameters which supposedly influence the IC incidence density were recorded. The secondary aim of this study was the evaluation of the implementation of further specialized diagnostics in mixed ICUs.

Methods: This study was approved by the Charité Ethics Commission and registered (NCT01393002). Web-based retrospective anonymized questionnaires were sent to the heads of the ICUs in INABBRA, a regional network of anesthesiology and intensive care departments in Berlin and Brandenburg. ICD-10 codes were used to count the IC infections in 2010. IC incidence density and BC-frequency were calculated per 1000 patient-days. IC incidence and *Candida* detection rate were calculated by IC cases per 1000 ICU admissions and the number of BCs detecting *Candida* spp. in percent of all positive BCs, respectively. The ICU diagnostic and structure characteristics were analyzed in terms of potential associations with the IC incidence density using simple and multiple robust regressions.

Results: 15 ICUs cared for 20,901 patients on 87,945 patient-days including patients with candida sepsis (n = 111), endocarditis (n = 2) and meningitis (n = 1). IC incidence density was 0.8 [range: 0.0 – 3.3] per 1000 patient-days. IC incidence was 4.4 [0.0 – 15.7] per 1000 ICU admissions and *Candida* was detected in 5.4 % [0.0 – 50.0 %] of all positive BCs. The BC-frequency had a median of 70.0 [35.3 – 161.2] per 1000 patient-days and was not associated with the IC incidence density. For six ICUs, biopsies and specialized diagnostics were available. The only parameter significantly associated with an elevated IC incidence density was the average patient length of stay on the ICU.

Conclusion: The IC frequencies in INABBRA ICUs were comparable to European and US American studies in mixed ICUs. High BC-frequencies do not sufficiently explain varying IC incidences on ICUs. Biopsies are rarely taken and alternative diagnostics are mostly not available. IC diagnosis in medical-surgical ICUs might be insufficient and cannot just be improved by increasing the blood culture rates.

1 Einleitung

1.1 Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen

1.1.1 Formen Invasiver Candidiasis

Infektionen sind eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation bei intensivstationären Patienten. So waren bei den Punktprävalenz-Studien European und Extended Prevalence of Infection in the ICU in den Jahren 1992 und 2007 jeweils 44,8 % (4.501 von 13.796) und 51,4 % (7.087 von 10.038) aller Patienten auf Intensivstation (ITS) an Infektionen erkrankt. (1, 2) Pilze machten dabei einen Anteil von 17,1 % beziehungsweise (bzw.) 19,4 % aller Erreger aus. (1, 2) Pilzinfektionen auf nicht-hämatonkologischen ITS werden zum größten Teil von Pilzen der Gattung *Candida* verursacht (2-8) und als Candidiasis oder Kandidose bezeichnet. Zum einen rufen *Candida* Species (spp.) oberflächliche Infektionen an Haut- und Schleimhäuten hervor (kutane und oropharyngeale Kandidose sowie Vaginitis). (3, 9) Zum anderen verursachen *Candida* spp. Infektionen des Blutes und tiefe Gewebeeinfektion, die Gegenstand dieser Arbeit sind. Diese sogenannten Invasiven Kandidosen können anhand der Infektionsentstehung in drei Formen eingeteilt werden. Erstens kann eine primäre Candidämie vorliegen. Dabei werden *Candida* spp. analog zur Definition der primären Sepsis in der Blutkultur nachgewiesen, ohne dass ein anderer Fokus bekannt ist. (9) Eine Ausnahme stellt die Katheter-assoziierte Sepsis dar, die als primär klassifiziert wird, unabhängig davon, ob lokale Infektionszeichen an der Kathetereintrittsstelle zu sehen sind. (9) Bei der zweiten Form Invasiver Candidiasis (IC) liegt eine tiefe Gewebeeinfektion vor, wie zum Beispiel (z. B.) komplizierte abdominelle Infektionen. Diese Infektionsherde können hämatogen streuen, so dass *Candida* spp. nicht nur in Gewebebiopsien, sondern auch in der Blutkultur nachweisbar werden, also eine sekundäre Candidämie vorliegt. (3) Zum dritten gibt es tiefe Gewebeeinfektionen, denen eine hämatogene Streuung vorangegangen sein muss. Ihr Auftreten beweist eine primäre oder sekundäre Candidämie, selbst wenn keine *Candida* spp. in der Blutkultur nachweisbar sind. Dazu zählen unter anderem die *Candida*-Endokarditis und -Meningitis. (3)

1.1.2 Varianz der Häufigkeit Invasiver Candidiasis

Die Invasive Candidiasis manifestiert sich also als Blut- oder tiefe Gewebeeinfektion, wobei die Blutinfektion, beziehungsweise Candidämie oder Candida-Sepsis, vorherrscht. (3, 10) Die Beschreibung der Häufigkeit Invasiver Candidiasis erfolgt in den meisten Studien anhand der Inzidenzdichte [Zahl der Patientenfälle mit IC pro 1000 ITS-Patiententage], Inzidenz [Zahl der Patientenfälle mit IC pro 1000 ITS-Patientenfälle], sowie der Candida-Rate, dem prozentuellen Anteil von Candida-Blutstrominfektionen an allen Blutstrominfektionen. Viele Studien beschränken sich auf ein Häufigkeitsmaß, so dass der Vergleich der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist. In der vorgestellten Studie im INABBRA werden alle drei Größen erhoben und zur Einordnung der eigenen Daten in den Kontext bisheriger Forschungsergebnisse herangezogen.

Die IC-Inzidenz und Inzidenzdichte unterscheidet sich in Publikationen substantiell zwischen ITS in den USA und in Europa, (3) aber auch von ITS zu ITS im gleichen Land. So analysierten Richards *et al.* Surveillance-Daten von 205 gemischten ITS im National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Netzwerk in den USA, auf denen sich die IC-Inzidenz auf 1,1 und die IC-Inzidenzdichte auf 0,33 belief. (7) Um ein vielfach höher waren die IC-Inzidenz und Inzidenzdichte von 9,8 und 0,99 auf sieben chirurgischen ITS in einer prospektiven US-amerikanischen Studie von Blumberg *et al.* in einem ähnlichen Zeitraum. (11) Bemerkenswerterweise variierte die IC-Inzidenzdichte auf den chirurgischen ITS mehr als sechsfach, von 0,28 bis zu 1,75 ICs pro 1000 Patiententage. (12) In Studien in Europa unterliegt die IC-Häufigkeit einer noch extremeren Schwankungsbreite. Während Meyer *et al.* anhand von Surveillance-Daten eine IC-Inzidenzdichte von 0,07 pro 1000 Patiententage auf 682 deutschen hauptsächlich gemischten ITS feststellten, war die IC-Inzidenzdichte in einer prospektiven Multicenter-Studie auf 17 ITS in Italien 28-fach höher. (13, 14) Die höchste Inzidenzdichte und Inzidenz verzeichnete eine prospektive Studie auf einer gemischten ITS in Griechenland mit 3,8 IC-Fälle pro 1000 Patiententage und 54 pro 1000 Patientenfälle. (15) Hingegen war die IC-Inzidenz von 2,5 pro 1000 Patientenfälle auf einer gemischten ITS mit kardiochirurgischem Fokus über acht Jahre in Belgien weitaus niedriger. (16) Auch wie häufig *Candida* spp. im Verhältnis zu anderen Pathogenen in Blutkulturen nachgewiesen werden, schwankt in europäischen und US-amerikanischen Studien zwischen 3,7 % und 17 %. (7, 17-19)

Basierend auf diesen Daten gelten *Candida* spp. als der vierthäufigste Erreger von Blutstrominfektionen.

1.1.3 Bedeutung der Kenntnis der Häufigkeit Invasiver Candidiasis

Daten zur Häufigkeit nosokomialer Infektionen systematisch zu erfassen wird als Clinical Surveillance, „klinische Überwachung“, bezeichnet. (20) Das Ziel der Surveillance sind möglichst niedrige Infektionsraten, die im Sinne von mehr Transparenz, Qualität und Wettbewerb gegebenenfalls zum Vergleich der Behandlungsqualität auf ITS herangezogen werden können. (21) In einer repräsentativen US-amerikanischen Studie in 338 Krankenhäusern senkte Surveillance die Rate nosokomialer Erkrankungen um bis zu 32 % und die Bakteriämie Rate um bis zu 35,1 %. (22) Auch auf deutschen ITS hat sich Surveillance als probates Mittel erwiesen, die Rate im Krankenhaus erworbener Infektionen zu senken. (23, 24) Dabei ist es von zentraler Bedeutung, das Personal über die Infektionsraten in Kenntnis zu setzen. (25, 26) Im Juli 2011 wurde das Infektionsschutzgesetz dahin gehend geändert, dass es die Verpflichtung zur Surveillance und das eigenverantwortliche Tätigwerden des Krankenhauses hervorhebt. (21) Welche nosokomialen Infektionen zu erfassen sind, ist insbesondere von der Relevanz für den jeweiligen Bereich abhängig. Beispielsweise sind die drei häufigsten nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Septikämien obligatorisch zu erheben. (27) Die Invasive Candidiasis gilt gerade in der operativen Intensivmedizin als relevante Infektion, denn intensivstationäre Patienten stellen eine Hochrisikogruppe für Blutstrominfektionen (BSI) dar. In einer zweiwöchigen Studie auf 198 ITS in 24 europäischen Ländern waren 37,4 % (1.117 von 3.147) der erwachsene Patienten an einer Sepsis erkrankt, wovon 17 % von *Candida* spp. verursacht waren. (18)

1.2 Die Rolle der Diagnostik Invasiver Candidiasis

1.2.1 Relevanz der Diagnostik

Die frühzeitige Diagnose der IC erweist sich im klinischen Alltag als schwierig. Die klinischen Symptome und die etablierte serologische Labordiagnostik sind unspezifisch und die Blutkulturdiagnostik, insbesondere Pilzblutkulturen, erfordern Zeit. Dadurch kommt es zu Diagnoseverzögerungen. (3, 4, 28) Gleichzeitig ist der

zeitnahe gezielte Therapiebeginn entscheidend, um die Überlebenschancen bei kritisch kranken Patienten zu erhöhen. (29-32) In einer prospektiven Multicenter-Studie auf 28 internistischen und chirurgischen ITS in Spanien belief sich die Mortalität bei Patienten mit Candidämie auf 56 % und war signifikant mit einer spät, definiert als über 48 Stunden nach Zeitpunkt der ersten positiven Blutkultur (BK), begonnenen antimykotischen Therapie assoziiert. (29) Eine retrospektive Kohorten-Studie in vier US-amerikanischen Krankenhäusern erfasste im Zeitraum 2002 bis 2005 insgesamt 230 Patienten mit Candidämie. (30) Bei Beginn der Antimykotika-Gabe am Tag der BK-Abnahme belief sich die Mortalität der erkrankten Patienten auf 15,4 % und steigerte sich mit jedem Tag Verzögerung von 23,7 % über 36,4 % auf bis zu 41,4 % bei Therapiebeginn am dritten Tag nach BK-Abnahme. (30) Einen ähnlichen Zusammenhang hatte eine Monocenter-Studie gleichen Designs mit 157 Candidämie-Patienten in den Jahren 2001 bis 2004 gezeigt, in der ein Antimykotika-Therapiebeginn mehr als zwölf Stunden nach BK-Abnahme mit einer 2,09-fach höheren Mortalität assoziiert war. (31) In beiden Studien werden keine Angaben zum Schweregrad der Sepsis gemacht. (30, 31) In einer weiteren retrospektiven Kohorten-Studie von 2002 bis 2010 war die Mortalität bei 224 Patienten im septischem Schock bei frühzeitiger antifungaler Therapie und Fokuskontrolle 52,8 % gegenüber 97,6 %, wenn nur eines der beiden Therapieziele nicht erreicht wurde. (32)

1.2.2 Blutkulturen

Blutkulturen (BKs) sind die Voraussetzung für die Diagnose der Candidämie und stellen die Grundlage für eine gezielte Therapie der nachgewiesenen Infektion dar. (33, 34) Im Gegensatz zu bakteriellen BSI wird jeder Candida-Nachweis im Blut als Infektion gewertet und muss behandelt werden. (33, 34) Die Häufigkeit, mit der Blutkulturen abgenommen werden, variiert sowohl im nationalen wie im europäischen Vergleich außerordentlich stark. So ergab eine Fragebogen basierte Studie des Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS) Projektes zur Erfassung von Einflussfaktoren auf die Inzidenzdichte zentralvenöser Katheter (ZVKs) eine Schwankungsbreite von 16 abgenommenen BKs pro 1000 Patiententage auf ITS in Polen bis hin zu einer BK-Frequenz von 164 pro 1000 Patiententage auf ITS in Belgien und Frankreich. (35) Der Durchschnitt auf den 201 teilnehmenden deutschen ITS lag mit 55 BKs pro 1000 Patiententage im unteren

Drittel der zehn europäischen Länder. (35) In einer deutschen Surveillance-Studie auf 223 ITS variierte die BK-Frequenz von 3,2 bis zu 680 BKs pro 1000 Patiententage. (36)

Vor dem Hintergrund zunehmender Forderungen nach mehr Transparenz, Qualität und Vergleichsmöglichkeiten der Infektionsraten von ITS ist die BK-Frequenz als Qualitätsparameter in der Intensivmedizin postuliert worden. (36) Denn möglicherweise imponieren bestimmte Intensivstationen nur deshalb mit niedrigen Infektionsraten, weil sie in geringerem Umfang Diagnostik betreiben. (36) Ein möglicher Zusammenhang von BK-Frequenz und der Inzidenzdichte bakterieller und von Pilzen verursachter Blutstrominfektionen und ZVK-assoziiierter Septitiden ist in zwei Surveillance-Studien untersucht worden, die zu gegenläufigen Ergebnissen kamen. (35, 36) Zugleich gibt es Hinweise, dass die Sensitivität der BK nicht nur von der Abnahmefrequenz, sondern insbesondere vom klinischen Kontext, also von der Krankheitsschwere der Patienten einer ITS, abhängig ist. (37) So analysierten Coburn *et al.* 39 Studien, in denen sich die BK-Nachweisrate zwischen 2,4 % (73 von 3102) bei ambulanten Patienten und 56,7 % (110 von 194) bei Patienten mit septischem Schock bewegte. (37) Die Autoren schlussfolgern, dass hohe BK-Frequenzen nur bei Patientenkollektiven mit bestimmten klinischen Risikofaktoren für BSI sinnvoll sind. (37)

Die Blutkultur ist zwar der Goldstandard zum Nachweis einer Invasiven Candidiasis. Aber die Sensitivität dieser Methode erreicht in Autopsie-Studien laut einer Übersichtsarbeit nur 21 % bis 71 %, wobei die Ergebnisse überwiegend zwischen 40 % und 60 % angesiedelt sind. (38) Allerdings beziehen sich alle veröffentlichten Autopsie-Studien auf onkologische und in einem Fall auf transplantierte Patienten in kleiner Fallzahl, so dass fraglich ist, inwiefern die Ergebnisse auf nicht-neutropene Patienten auf gemischten ITS übertragbar sind. Blutkulturen sind nachweislich weniger sensitiv für *Candida* spp. als für bakterielle Erreger, möglicherweise weil *Candida* spp. auf Grund ihrer Größe in Kapillaren zurückgehalten werden. (39) Des Weiteren könnte die Erregerdichte im Blut im Vergleich zu Bakterien geringer sein und so ein größeres Abnahmevolumen erfordern. In einer Studie aus dem Jahr 2007 erreichte ein Blutkulturflaschenpaar (20 ml) bei *Candida albicans* und *glabrata* eine Sensitivität von 60 % und 75 %, das zweite (insgesamt 40 ml Blut) von 85 % und 88 % und erst durch eine dritte BK innerhalb von 24 Stunden wurde eine Sensitivität

von 95 % und 100 % erreicht. (40) Bei bakteriellen Erregern variierte die Sensitivität der erste BK zwischen 60 % (*Pseudomonas aeruginosa*) und 93 % (*Staphylococcus aureus*), die der zweiten zwischen 80 % (*Enterococcus* spp.) und 97 % (*Staphylococcus aureus*) und die der dritten zwischen 89 % (*Enterococcus* spp.) und 100 % (*Staphylococcus aureus*). (40)

Empfehlungen zur notwendigen Rate von Blutkulturen auf Intensivstationen liegen nicht vor.

1.2.3 Biopsate

Neben positiven Kulturen von normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten wie Blut basiert die Diagnose Invasiver Candidiasis auf dem Erregernachweis im pathologischen Präparat. (33, 41). Denn der histologische Nachweis von *Candida* spp. im Gewebe ist beweisend und ermöglicht die Fokuskontrolle, die für den Therapieerfolg essentiell ist. (32) Bei Infektionsherden, die nicht hämatogen streuen, so dass Blutkulturen negativ bleiben, ist ohne Biopsat keine definitive Diagnose zu stellen. (38) Allerdings wird der dazu notwendige chirurgische Eingriff nicht immer als praktikabel eingestuft, insbesondere wenn eine erhöhte Blutungsneigung vorliegt. (42) In einer retrospektiven Studie acht eigener und 60 weiterer veröffentlichter Fälle neutropener Patienten mit *Candida*-Befall von Leber und Milz aus dem Jahr 1988 wird die Sensitivität des Biopsats mit 30 % und 61 % angegeben, je nachdem, ob die Patienten unter antimykotischer Behandlung standen oder nicht. (43) Möglicherweise ist die Sensitivität der Methode bei Patienten mit intakter Immunantwort unter optimierten Abnahmebedingungen weitaus höher. Gefordert ist der Nachweis in vitalem Gewebe; der Punktionsort muss entsprechend ausgewählt werden. Zur Färbung des Präparates eignen sich die Periodic acid-Schiff (PAS)-Reaktion und Spezialfärbungen wie die Silberfärbung nach Grocott, die bei Vermerk der Verdachtsdiagnose und entsprechender Anforderung zur Anwendung kommen können. Laut deutschen und europäischen Empfehlungen sollten wann immer möglich Biopsate entnommen werden, um die definitive Diagnose IC zu stellen. (33, 41). Ob Biopsate auf ITS regelhaft verfügbar sind, ist nicht bekannt.

1.2.4 Alternative Diagnostik

Alternative diagnostische Methoden zur BK wie Antigen und Antikörper-Tests sowie auf Polymerase Chain Reaction (PCR) basierende molekulare Nachweismethoden

von Candida-DNA haben das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten erweitert. Die Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases zu Diagnoseverfahren bei Candida-Infektionen empfehlen den kombinierten Nachweis von Mannan und Anti-Mannan zur spezifischen Detektion von *Candida* und β -1,3-D-Glukan (BDG) als Nachweis von Pilzwandbestandteilen im Blut. (33) Außerdem werden weitere Antikörper-Tests, beispielsweise auf Candida-Keimschlauch, und PCR-basierte Methoden aufgeführt. (33)

Die Time to Positivity bei Blutkulturen ist speziesabhängig unterschiedlich und benötigt in Studien z. B. für *Candida albicans* im Median drei Tage. (44) Hingegen kann oben genannte alternative Diagnostik aus methodischer Sicht am Abnahmetag zur Verfügung gestellt werden. (33, 38, 41, 45-47) Kalkulierte Therapien und Deeskalationsstrategien können von früher Diagnostik besonders profitieren, um eine unnötige Therapie zu beenden und potenzielle Nebenwirkungen zu vermeiden. (33) Ein geringerer Antimykotika-Gebrauch ist abgesehen von häufig angeführten ökonomischen Gesichtspunkten im Hinblick auf Resistenzentwicklungen vorteilhaft, wie eine im Jahr 2011 veröffentlichte prospektive Multicenter-Studie erneut belegen konnte. (48)

In aktuellen Metaanalysen wird die Sensitivität und Spezifität des Mannan- und des Anti-Mannan-Tests mit 58 % bis 93 % und 59 % bis 83 % und die des kombinierten Tests mit 83 % und 86 % angeben. (38) Die Sensitivität des BDG-Antigen-Tests variiert zwischen 57 % und 98 % und beläuft sich im Mittel auf 75 %. (38) Der Test ist nicht spezifisch für *Candida*, da BDG auch Wandbestandteil anderer pathogener Pilze ist. (38) In einer aktuellen Metaanalyse erreichte die Sensitivität und Spezifität der PCR 95 % und 92 %, wobei methodische Standards bisher fehlen. (38)

Laut aktueller Studienlage steht eine ausreichende Validierung alternativer diagnostischer Methoden aus, die insgesamt als nicht etabliert in der klinischen Praxis gelten. (33, 41, 47, 49) Ziel dieser Studie war die Ermittlung, inwieweit alternative Diagnostik und Biopsate in INABBRA genutzt werden. Auch vor dem Hintergrund möglicher Einflussfaktoren auf die Diagnosestellung und Inzidenzdichte der IC wurde die Verfügbarkeit zusätzlicher Verfahren erhoben.

1.3 Einflussfaktoren auf die Häufigkeit Invasiver Candidiasis

1.3.1 Pathogenese Invasiver Candidiasis

Candida spp. sind bei 40 % bis 50 % aller Patienten Teil der physiologischen Haut- und insbesondere gastrointestinalen Flora. (3) In einer prospektiven Multicenter-Studie auf 73 gemischten ITS waren 52,2 % (864 von 1655) der nicht-neutropenen Patienten mit einer ITS-Verweildauer von über sieben Tagen mit *Candida* spp. kolonisiert. (50) Die meisten Candida-Infektionen werden von *Candida* spp. der physiologischen Flora verursacht. Denn bei Störungen der Barriere-Funktion der Haut und Schleimhaut können *Candida* Species tief ins Gewebe eindringen und in die Blutbahn gelangen. (3) Ursachen können Gefäßzugänge, Wunden, stattgehabte Operationen, gastrointestinale Perforationen oder Anastomosen-Insuffizienzen sein, aber auch eine veränderte Flora durch Vorbehandlung mit Antiinfektiva und ein geschwächtes Immunsystem können das Auftreten einer IC begünstigen. (3) Bei starker Immunsuppression durch Neutropenie, medikamentös bedingt bei hämatologischen Erkrankungen und nach erfolgter Knochenmarks- und Organtransplantation herrschen Invasive Mykosen durch Mucor und Sprosspilze wie Aspergillus und Fusarium vor. (3) Invasive Kandidosen dominieren bei Patienten ohne klassische Immunsuppression, aber in ausreichend schlechtem Allgemeinzustand, um für invasive Candida-Infektionen zu prädisponieren. (3, 33) In der operativen Intensivmedizin sind neben einer postoperativen Immunparalyse und notwendigen invasiven Maßnahmen Anastomosen-Insuffizienzen und komplizierte intraabdominelle Infektionen ein relevanter Risikofaktor für IC. Des Weiteren können *Candida* spp. z. B. durch Kontaktpersonen von Patient zu Patient übertragen werden. (3) So waren in einer islandweiten Studie über 15 Jahre ein Drittel aller Candidämien auf hochgradig verwandte Gruppen von *Candida* spp. zurückzuführen, die wahrscheinlich von Patient zu Patient übertragen worden waren. (51)

1.3.2 Strukturparameter als Einflussfaktoren auf die Häufigkeit Invasiver Candidiasis

Daten US-amerikanischer und Schweizer Surveillance-Studien deuten darauf hin, dass die Bettenzahl eines Krankenhauses und die Zugehörigkeit zu einem Universitätsklinikum die IC-Inzidenz beeinflussen kann. (7, 52, 53) Die erhöhte Krankheitsschwere und die Art der Grunderkrankung von Intensivpatienten,

insbesondere in der universitären Medizin, werden als bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte IC-Inzidenzdichte benannt, (3) ebenso die ITS-Verweildauer. (4, 11) Risikofaktoren wie die Kolonisation mit *Candida* spp., Vorbehandlung mit Antifungemitteln, Instrumentalisierungen und der Grad der Immunsuppression nehmen außerdem mit der Dauer des ITS-Aufenthaltes zu (3, 50) und werden als Ursache für den hohen Anteil an IC-Infektionen 14 Tage und mehr nach Aufnahme gesehen. (3, 16, 54) Laut systematischen Übersichtsarbeiten kann eine erhöhte Rate an Blutstrominfektionen auch auf eine erhöhte Arbeitsbelastung der Pflege zurückzuführen sein. (55, 56) Wahrscheinlich führt die unter Zeitdruck nachlässigere Durchführung geeigneter Hygienemaßnahmen, insbesondere der Händedesinfektion, unter anderem bei der Handhabung zentralvenöser Katheter, zu einer erhöhten Rate von BSI inklusive Candidämien. (55, 56) So können in einer aktuellen Studie des Deutschen Instituts für Angewandte Pflegeforschung 73,1 % der befragten Pflegekräfte Mängel bei der Händedesinfektion und vermeidbare Zwischenfälle im Zusammenhang mit ZVKs auf Grund einer hohen Arbeitsbelastung nicht ausschließen. (57) Auf einer gemischten italienischen ITS konnte die IC-Inzidenzdichte durch verbesserte Händehygiene, weniger intravenöse Katheter und Isolierung in Einzelbettzimmern signifikant gesenkt werden. (58) Um die Arbeitsbelastung in der stationären Pflege zu begrenzen und so die Versorgungsqualität zu wahren, unter anderem im Bereich der Infektionsprävention, sind in den letzten Jahren in der deutschen Krankenhauspolitik verpflichtende Mindestpersonalgrenzen im Gespräch. Allerdings fehlt aktuell eine einheitliche Bemessungsgrundlage für die notwendige Pflegepersonalausstattung. Diskutiert werden finanzielle Anreize bei niedrigen Patienten-pro-Pflege-Raten. (59) Auch hohe Bettenbelegungsdichten (belegte Betten geteilt durch die Bestandszahl der ITS-Betten) gehen durch hohe Verlegungsraten und organisatorischen Aufwand mit einer erhöhten Arbeitsbelastung der Pflege einher und können so Einfluss auf die Rate von bakteriellen und von Pilzen verursachten Blutstrominfektionen nehmen. (60)

1.4 Zielsetzung

In Studien auf gemischten ITS variiert die Häufigkeit Invasiver Candidiasis und insbesondere der Candidämie erheblich. Allerdings wird auch die Anwendung von Diagnostik unterschiedlich gehandhabt, allen voran die Abnahmerate von Blutkulturen.

Das primäre Ziel dieser Studie war, die Häufigkeit Invasiver Candidiasis anhand der Inzidenzdichte, Inzidenz und Candida-Rate in einem regionalen Netzwerk von Krankenhäusern festzustellen und eine mögliche Assoziation von IC-Inzidenzdichte und BK-Frequenz zu untersuchen. Bekannte ITS- und Krankenhaus-Strukturparameter wurden bezüglich ihres potentiellen Einflusses auf die IC-Inzidenzdichte analysiert. Sekundäres Studienziel war die Feststellung der Anwendung weiterer geläufiger Diagnostik.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und -durchführung

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie.

Erhebungsort und Erhebungszeitraum

In der Innovationsallianz Berlin Brandenburg (INABBRA) haben sich 44 anästhesiologisch geführte ITS einschließlich der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité zusammengeslossen, um gemeinsam Projekte in klinischer Weiterbildung und Forschung umzusetzen. (61)

Es wurden Daten für den Zeitraum Januar bis Dezember 2010 erhoben.

Ethik- und Datenschutzvotum

Die durchgeführte klinische Untersuchung wurde durch die Ethikkommission genehmigt und die Erfassung und Speicherung der Daten für die vorliegende Studie vom Datenschutzbeauftragten der Charité autorisiert. Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov (NCT01393002) registriert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Analyse wurden alle ITS, deren Leiter an dieser Studie teilnehmen wollten, das Einverständnis der Klinikleitung vorausgesetzt, und die Daten zur BK-Frequenz und IC-Inzidenzdichte ermitteln konnten.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Studienpopulation

Im Rahmen des Projektes „Stellenwert der Blutkultur im Infektionsmanagement Invasiver Candidiasis“ wurden zwei webbasierte Surveys „Basischarakteristika“ und „Invasive Mykosen“ entwickelt (siehe Appendix). Der erste Fragebogen „Basischarakteristika“ diente zum Einstieg in dieses erste krankenhausesübergreifende Forschungsprojekt im Netzwerk und erfragte den Namen des Krankenhauses und der ITS, sowie ihrer Leitung, die Anzahl der Betten des Krankenhause und der ITS, als auch ihre Struktur wie z. B. chirurgisch. Außerdem beinhaltete der erste Fragebogen eine Frage nach der Anzahl der im Jahr 2010 auf der ITS behandelten

Patienten, zur Ausstattung und zur geschätzten Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen. Im zweiten Fragebogen „Invasive Mykosen“ wurden Strukturmerkmale der ITS wie die Ausstattung mit Personal sowie die IC-Häufigkeit und Vorgehensweisen bei Diagnostik und Therapie detailliert erhoben.

Im Juli 2011 erhielten die Chefärztinnen und -ärzte von 44 INABBRA-Intensivstationen die Einladung zur anonymisierten Teilnahme am Projekt und den Fragebogen „Basischarakteristika“ per E-Mail. Im Abstand von jeweils einem Monat erfolgte die Erinnerung per E-Mail und Telefon. Im Oktober 2011 lag das Ergebnis von 38 Stationen vor, an die der Fragebogen „Invasive Mykosen“ versandt wurde. 22 Stationsleitungen erklärten sich zur Teilnahme am Survey bereit, so dass sich die Rücklaufquote zunächst auf 50 % belief. Allerdings konnten im weiteren Verlauf nicht alle ITS die erforderlichen Daten erheben, beispielsweise wegen unzureichender Möglichkeiten zur Datenbankabfrage der Blutkulturrate im mikrobiologischen Labor. In den drei Monaten vor Schluss der Datenbank im Februar 2012 wurden nach Vereinbarungen mit den jeweiligen Klinikleitungen direkt von Seiten der Charité bei den jeweiligen Laboren und dem jeweiligen Controlling der Intensivstationen im INABBRA-Netzwerk die Daten ermittelt. Von dieser Unterstützung machten 8 der externen ITS-Leitungen Gebrauch, so dass 15 ITS detaillierte Daten vorlegen konnten.

Am Campus Virchow der Charité stehen drei räumlich getrennte ITS unter anästhesiologischer Leitung zur Verfügung: die Station 1, auf der Patienten mit neurologischem und neurochirurgischem Schwerpunkt therapiert werden, sowie die Stationen 8 und 14, die von einem Team aus Ärztinnen und Ärzten und Pflegekräften betreut werden und als eine integrierte Intensivstation teilgenommen haben. Dort werden Patienten mit akutem Lungenversagen und nach Eingriffen der Viszeralchirurgie, Traumatologie und Orthopädie, Gynäkologie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie behandelt. Am Campus Charité Mitte nahmen die räumlich getrennten Stationen 101 und 103 an der Datenerhebung teil, die ebenfalls von einem gemeinsamen ärztlichen wie pflegerischen Team betreut werden und als eine integrierte Intensivstation teilgenommen haben. Schwerpunktmäßig werden hier Patienten der Kardiochirurgie, Orthopädie und Urologie versorgt.

2.2.2 Häufigkeit Invasiver Candidiasis

Häufigkeitsmaße

Die Inzidenz (Zugang) ist neben der Prävalenz (Bestand) ein Hauptaspekt der Beschreibung und Analyse der Verbreitung von Krankheiten. (62) Häufig genutzte Inzidenzmaße sind Inzidenzrate, kurz auch als Inzidenz bezeichnet, und Inzidenzdichte. (62) Die Inzidenz errechnet sich als Quotient aus der Zahl der Neuerkrankungen eines Zeitraumes dividiert durch die mittlere Bestandszahl der betrachteten Population in diesem Zeitraum. (62) In der vorliegenden Studie handelt es sich dabei um die Zahl der Patientenfälle mit IC pro 1000 ITS-Patientenfälle im Jahr 2010. Die Inzidenzdichte bezieht die Anzahl der Inzidenzfälle auf die Personenzeit unter Risiko im betrachteten Zeitraum, (62) hier die Zahl der Patientenfälle mit IC pro 1000 ITS-Patiententage im Jahr 2010.

Ein weiteres Maß ist die Candida-Rate, der prozentuale Anteil von Candida-Blutstrominfektionen an allen Blutstrominfektionen [BKs mit Nachweis von *Candida* spp. in Prozent aller positiven BKs]. Werden beispielsweise auf einer ITS in 20 % aller positiven Blutkulturen *Candida* spp. nachgewiesen, beläuft sich die Candida-Rate auf 20 %. Unter der Voraussetzung, dass die Blutkulturen nicht kontaminiert sind, wird in diesem Fall jede fünfte Sepsis von *Candida* spp. verursacht.

Definition Invasiver Candidiasis

In dieser Studie wurden Patientenfälle mit IC über ICD-10 Codes identifiziert, die sich nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (German Modification) (ICD-10 (GM)), Version 2010, richten. (63) Nach Paragraph 21 des Krankenhausentgeltgesetzes übermittelt das Krankenhaus-Controlling diese Fallzahlen an die Datenstelle auf Bundesebene, das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk). (64) Auf Anfrage erhielten wir die Daten von der Leitung der teilnehmenden ITS oder direkt vom Controlling. Im ICD-10 finden sich Candida-Infektionen in der Kategorie B.37 Kandidosen. (63) Als invasiv zu verstehen sind die Subkategorien Candida-Meningitis (B37.5†), -Endokarditis (B37.6) und -Sepsis (B37.7). Die Summe dieser Patientenfälle resultierte in die Zahl der Fälle mit IC, zur Berechnung der IC-Inzidenzdichte [IC-Fälle pro 1000 ITS-Patiententage] und IC-Inzidenz [IC-Fälle pro 1000 ITS-Patientenfälle].

Obwohl die Definition Invasive Candidiasis Infektionen des Blutes und tiefe Gewebeeinfektionen umfasst, beziehen sich epidemiologische Studien in der Regel nur auf die Candidämie als häufigste Manifestationsform Invasiver Candidiasis. Das gilt teilweise auch für die Studien, die hier zur Kontextualisierung der Inzidenz Invasiver Candidiasis herangezogen wurden. Ebenso wird in der Literatur meist nicht zwischen Candida-Sepsis und Candidämie oder Candida-Blutstrominfektion unterschieden. Die Diagnosen Candida-Sepsis und Candidämie basieren beide auf dem Nachweis in der Blutkultur. Allerdings erfordert die Diagnose Candida-Sepsis analog zur Diagnose Sepsis die Erfüllung klinischer Sepsis-Kriterien. (34) In wissenschaftlichen Untersuchungen werden die Termini Candida-Sepsis, Candidämie und Candida-Blutstrominfektion zum Teil austauschbar verwendet.

2.2.3 Diagnostik Invasiver Candidiasis

Die Zahl der BKs, die im Jahr 2010 auf einer ITS abgenommen und im mikrobiologischen Labor untersucht wurden, wurde direkt beim mikrobiologischen Labor erfragt, wenn kein Reporting vorhanden war. Gleiches galt für die Zahl der positiven BKs, das heißt mit Erregernachweis, und die Zahl der BKs mit Nachweis von *Candida* spp. Die BK-Frequenz wurde auf 1000 Patiententage berechnet [abgenommene BKs pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS]. Die BK-Nachweisrate wurde in Prozent aller abgenommenen Blutkulturen berechnet [positive BKs in Prozent aller abgenommenen BKs].

Zur Diagnostik wurde die Verfügbarkeit von Biopsaten [ja/nein] und die Anzahl positiver Biopsate im Jahr 2010 erfragt. Ebenso wurde die Verfügbarkeit alternativer diagnostischer Verfahren erhoben, unter denen man Methoden versteht, die nicht auf der Blutkultur, sondern auf einer Detektion von Biomarkern basieren. Unterschieden wurden Tests auf Antigene und Antikörper sowie Polymerase-Kettenreaktion-basierte Methoden.

2.2.4 Strukturparameter

Im Fragebogen gab die Leitung der ITS sowohl die Größe des Krankenhauses [Bettenzahl des Krankenhauses], als auch die Lokalisation in einem Universitätsklinikum mit der Variablen Status Uni [ja/nein] an. Um die Krankheitsschwere der versorgten Patienten auf ITS vergleichbar zu machen, wurde die intensivstationäre Versorgungsstufe, das Level of care [eins/zwei/drei], erfragt.

Auf der Basis der Level of care werden Empfehlungen für Personaldichte, Ausstattung und Organisation gegeben. (60) Das höchste Level of care drei steht für Patienten, deren Leben von mindestens zwei akuten Organversagen bedroht ist. Zur Unterstützung der Organfunktion benötigen diese Patienten medikamentöse und maschinelle Therapie, beispielsweise des Kreislaufes, der Lunge oder der Niere. Patienten, die auf Level of care zwei behandelt werden, sind an nur einem akut lebensbedrohlichen Organversagen erkrankt und auf entsprechende Therapie angewiesen. Level of care eins entspricht Patienten, die Symptome einer Organfunktionsstörung zeigen, kontinuierlich überwacht werden müssen und auf geringere medikamentöse und maschinelle Therapie angewiesen sind. Diese Patienten sind in Gefahr, ein akutes Organversagen zu entwickeln, oder erholen sich von einem Organversagen, wobei die Notwendigkeit der kontinuierlichen Überwachung besteht. Die Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin empfiehlt bezüglich der Personalausstattung für Patienten mit einem Level of care von eins eine Versorgung von höchstens drei Patienten von einer Pflegekraft, auf Level of care zwei sollten es nur zwei Patienten pro Pflegekraft sein und auf Level of care drei ist eine Patienten-pro-Pflege-Rate von eins anzustreben. Auf einer ITS können verschiedene Level of care flexibel integriert sein. (60)

Zur Abbildung der vorherrschenden Erkrankungen der behandelten Patienten wurde die Patientenstruktur der ITS erfragt. Auswahlmöglichkeiten umfassten chirurgisch, konservativ-internistisch, gemischt, neurologisch/neurochirurgisch, kardiochirurgisch, pädiatrisch und ein Freifeld. Chirurgisch-internistische ITS werden auch als gemischte ITS bezeichnet. Des Weiteren wurde die ITS-Größe [Bettenzahl der ITS] und die durchschnittliche Liegedauer der Patienten, die ITS-Verweildauer (VWD) [in Tagen] festgehalten.

Patienten-pro-Pflege-Rate und Bettenbelegungsdichte sind häufig genutzte Indikatoren der Arbeitsbelastung des Pflegepersonals auf Intensivstation. Die Patienten-pro-Pflege-Rate benennt die Anzahl der Patienten, die eine Pflegekraft gleichzeitig betreut. Die Bettenbelegungsdichte bildet ab, wie ausgelastet eine Station ist. Zur Berechnung der Bettenbelegungsdichte wurde die Zahl der belegten Betten herangezogen, die sich aus der Zahl der Patiententage geteilt durch 365 ergab. Der Quotient der belegten Betten geteilt durch die Bestandszahl der ITS-Betten ergab die Bettenbelegungsdichte.

$$\text{belegte Betten} = \frac{\text{Patientenbehandlungstage}}{365}; \text{Bsp.: } \frac{3650}{365} = 10; \text{Bettenbelegungsdichte} = \frac{\text{belegte Betten}}{\text{ITS Bettenzahl}}; \text{Bsp.: } \frac{10}{11} = 0,91$$

Zur Berechnung der Patienten-pro-Pflege-Rate betrachteten wir die Zahl der Pfleger/innen pro Schicht und bildeten die Summe aller Pfleger/innen über den gesamten Tag, z. B. Frühschicht: sieben, plus Spätschicht sechs, plus Nachtschicht: fünf = 18. Diese Zahl geteilt durch drei ergab den Mittelwert der Pfleger/innen auf ITS. Die Zahl der belegten Betten dividiert durch den Mittelwert der Pfleger/innen ergab die Patienten-pro-Pflege-Rate. Verfügbare, aber nicht belegte Betten werden in dieser Darstellung nicht berücksichtigt. Denn auf einigen INABBRA-ITS wird die Bettenzahl z. B. an Wochenenden und Feiertagen auf die geplante erforderliche Kapazität angepasst und Betten werden geschlossen.

$$\frac{\text{belegte Betten}}{\text{Mittelwert der Pfleger/innen}} = \text{Patienten-pro-Pflege-Rate}; \text{Bsp.: } \frac{10}{6} = 1,66$$

2.3 Statistik

Deskription

Kategoriale Variablen und ihre Verteilung wurden in absoluten Zahlen und in Prozent (%) angegeben. Stetige Daten wurden auf ihre Verteilung hin analysiert. Falls abweichend von der Normalverteilung, wurden der Median als Lagemaß sowie die Spannweite R (Englisch range) [Minimum - Maximum] und die 25%- bzw. 75%-Quartile [25 | 75] als Streuungsmaße herangezogen.

Die Intensivstationen wurden nach Merkmalen der Diagnostik Invasiver Candidiasis und Strukturparametern gruppiert, die potentiell Einfluss auf die IC-Inzidenzdichte nehmen können. In den Gruppen wurden Patientenfälle und Fälle Invasiver Candidiasis summiert und die IC-Inzidenzdichte berechnet. Bei kategoriale Variablen fand die Gruppeneinteilung nach der Ausprägung des untersuchten Merkmals statt, z. B. Verfügbarkeit von Biopsaten: Gruppe ja versus Gruppe nein. Bei metrischen Daten fand die Gruppierung nach Quartilen statt: Gruppe eins = Werte \leq 25%-Quartil, Gruppe zwei = Werte $>$ 25%-Quartil und \leq Median, Gruppe drei $>$ Median und \leq 75%-Quartil und Gruppe vier = Werte $>$ 75%-Quartil.

Für Patienten verschiedener Quartilgruppen (Gruppe zwei, drei und vier) wurde das relative Risiko [RR] ermittelt, sowie per Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede im

Vergleich zu Gruppe eins überprüft. Signifikanzprüfungen wurden stets zweiseitig mit einem Fehler erster Art $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

Assoziationsanalyse

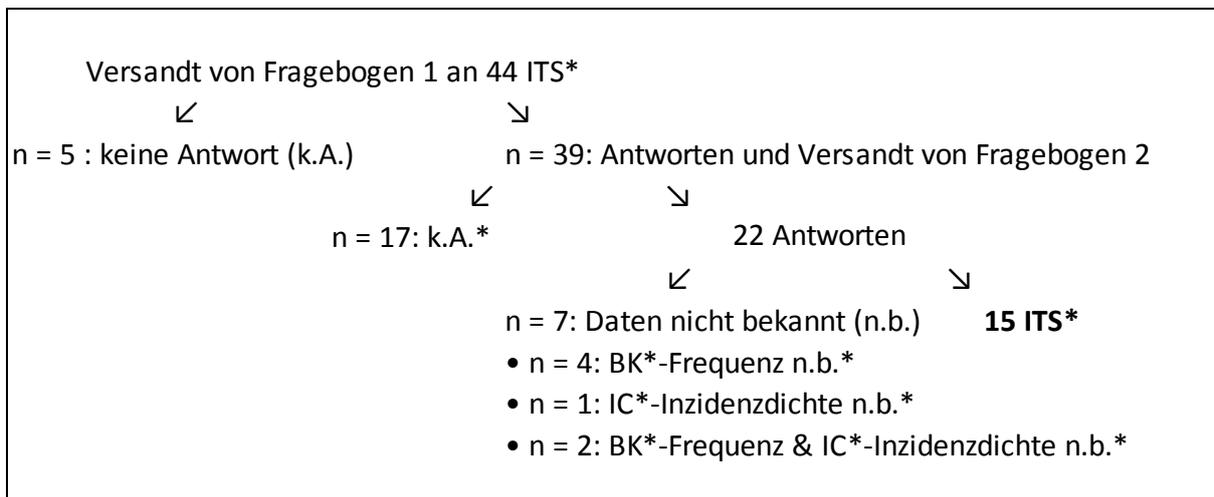
Die Assoziationsanalyse bezog sich auf die IC-Inzidenzdichte als das Häufigkeitsmaß, das bei gemischten Patientenstrukturen wie der untersuchten für Vergleiche als am besten geeignet gilt. (3) Einfache und multiple Regressionen wurden durchgeführt, um Assoziationen zwischen potentiellen Einflussgrößen der in Diagnostik und Struktur und der Zielgröße IC-Inzidenzdichte festzustellen. Auf Grund der schrägen Verteilung der IC-Inzidenzdichte wurden robuste Regressionen mit Huber Funktion angewandt. Auch hier wurden p -Werte $< 0,05$ als signifikant angesehen. Es fand keine Anpassungen für multiple Testung statt, da alle Datenanalysen explorativ zu verstehen waren. Die Datenanalyse erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics 21.0 (IBM Corporation, Armonk, New York 10504, USA) und R Project for Statistical Computing, Version 2.15.3, 2013.

Parameter, die in einfacher robuster Regression berücksichtigt wurden, waren Merkmale der Diagnostik Invasiver Candidiasis (BK-Frequenz, Verfügbarkeit von Biopsaten, Verfügbarkeit alternativer Diagnostik) und ITS-Strukturparameter (Krankenhausgröße, Krankenhausstatus, Level of care der ITS, ITS-Patientenstruktur, ITS-Größe, ITS-Verweildauer, Bettenbelegungsdichte und Patienten-pro-Pflege-Rate). Die drei signifikant ($p < 0,05$) mit der Zielgröße IC-Inzidenzdichte assoziierte Variablen ITS-Größe, ITS-VWD und Bettenbelegungsdichte sowie die BK-Frequenz gingen in die multiple robuste Regression mit dem Zielparameter IC-Inzidenzdichte ein. Im Ausgangsmodell war keine Variable signifikant mit der Zielgröße assoziiert (ITS-Größe ($p = 0,349$), ITS-VWD ($p = 0,159$), Bettenbelegungsdichte ($p = 0,503$), BK-Frequenz ($0,911$)). Als Modell wurde eine schrittweise Regression mit Rückwärtselimination gewählt. Zum Einschluss und Ausschluss einer Variable wurde $p = 0,05$ festgelegt und ITS-VWD verblieb als einziger unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte IC-Inzidenzdichte ($p = 0,010$).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

22 der 44 angeschriebenen Intensivstationen in INABBRA (50 %) erklärten sich zur Studienteilnahme bereit, aber nur auf 15 von 22 ITS (68 %) konnten die Daten generiert werden (Abbildung 1). Keine der ITS verfügte über ein systematisches Berichtswesen der erfragten Zielgrößen, so dass die Stationsleitungen die Daten beim jeweiligen Krankenhaus-Controlling und mikrobiologischem Labor ermitteln mussten. Dabei machten acht der externen ITS-Leitungen von der Unterstützung von Seiten der Charité Gebrauch. Im Endeffekt scheiterten sieben der teilnehmenden ITS insbesondere an der Erhebung der BK-Frequenz (vier von sieben), der Candida-Sepsis-Inzidenz (eine von sieben) oder beider Zielgrößen (zwei von sieben).



ITS* Intensivstation; k.A.* keine Antwort; n.b.* nicht bekannt; BK* Blutkultur;
 IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes

Abbildung 1: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Intensivstationen

3.2 Zielgröße

Die primäre Zielgröße dieser Studie war die Inzidenzdichte Invasiver Candidiasis. Als weitere Häufigkeitsmaße wurden IC-Inzidenz und der prozentuelle Anteil von Candida-Blutstrominfektionen an allen Blutstrominfektionen erhoben, so dass auch diese Ergebnisse zur Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext dienen konnten.

Sekundäre Zielgröße war die BK-Abnahmefrequenz. Außerdem wurden die Verfügbarkeit von Biopsaten und alternativer Diagnostik hinzugezogen, um die

Darstellung der Verbreitung diagnostischer Methoden der Invasiven Candidiasis zu komplettieren.

3.3 Häufigkeit Invasiver Candidiasis

Betrachtet wurden 20.901 Patientenfälle und 87.945 Patiententage auf 15 Intensivstationen mit 274 Betten. 111 Fälle von Candida-Sepsis, einer von Candida-Meningitis und zwei von Candida-Endokarditis wurden erfasst.

Tabelle 1: IC-Inzidenzdichte, IC-Inzidenz und Candida-Rate

ITS*	(a) IC*- Inzidenzdichte	(b) IC*- Inzidenz	(c) Candida- Rate
1	1,6	7,3	7,3
2	2,3	11,8	11,5
3	0,3	1,4	3,6
4	1,5	9,8	50,0
5	0,8	3,1	1,0
6	0,7	4,4	4,3
7	1,0	5,2	5,6
8	3,3	15,7	2,3
9	1,2	5,0	n.b.*
10	1,6	6,6	26,7
11	0,6	1,3	5,9
12	0,0	0,0	0,0
13	0,7	2,0	2,5
14	0,4	1,4	5,1
15	0,4	1,1	7,7
25%-Quartil	0,4	1,4	2,4
Median	0,8	4,4	5,4
75%-Quartil	1,6	7,3	8,6

ITS* Intensivstation; IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes;
n.b.* nicht bekannt; BKs* Blutkulturen; fett gedruckt: Spannweite R [Minimum und Maximum]

(a) IC*-Fälle pro 1000 ITS*-Patiententage; (b) IC*-Fälle pro 1000 ITS*-Patientenfälle;
(c) BKs* mit Nachweis von Candida spp. in Prozent aller positiven BKs*

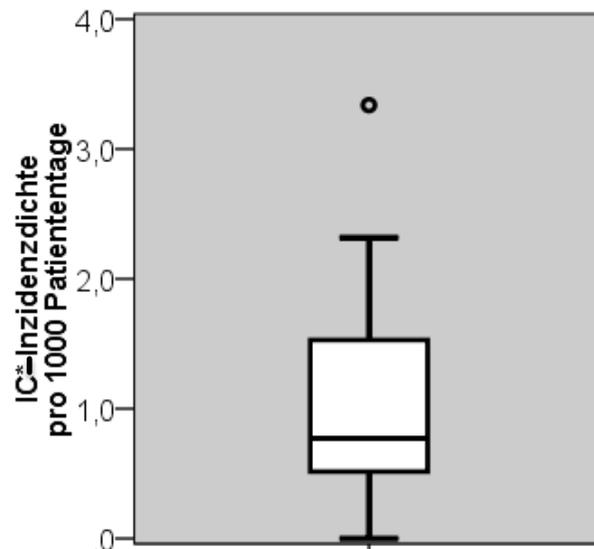


Abbildung 2: Boxplot-Darstellung der IC-Inzidenzdichte [IC-Fälle pro 1000 ITS-Patiententage]

IC-Inzidenzdichte und Inzidenz beliefen sich auf 0,8 [0,4 | 1,6] pro 1000 Patiententage und 4,4 [1,4 | 7,3] pro 1000 ITS-Patientenfälle (Tabelle 1). In 5,4 % [2,4 | 8,6 %] aller positiven BKs wurden *Candida* spp. nachgewiesen. Auffällig ist das Ergebnis von ITS 8, die eine IC-Inzidenzdichte von 3,3 pro 1000 Patiententage (Abbildung 2), sowie das von ITS 4, die eine Candida-Rate von 50 % aufwies (Tabelle 1).

3.4 Diagnostik Invasiver Candidiasis

Ergebnisse zur Diagnostik Invasiver Candidiasis werden in Tabelle 2 und 3 gezeigt.

Die BK-Abnahmefrequenz belief sich im Median auf 70,0 pro 1000 Patiententage [54,8 | 137,5] (Tabelle 2; Abbildung 3). Die BK-Positivrate betrug 19,8 [17,1 | 28,8].

Tabelle 2: Einsatz und Verfügbarkeit der Diagnostik Invasiver Candidiasis

ITS*	BK*- Frequenz (a)	BK*- Nachweis- rate (b)	Verfügbar- keit von Biopsaten	Anzahl positiver Biopsate	Verfügbarkeit von Antigen/AK*-Tests und/oder PCR*(c)
1	160,0	19,8	ja	0	nein
2	161,2	20,5	ja	4	nein
3	87,0	14,8	ja	0	nein
4	131,3	15,2	nein	0	PCR
5	51,8	30,7	nein	0	ja
6	63,0	24,7	nein	0	nein
7	155,7	17,1	ja	0	ja
8	114,3	25,5	nein	0	nein
9	70,0	44,2	ja	0	ja
10	35,5	9,7	nein	0	nein
11	54,8	18,1	ja	2	nein
12	35,3	17,4	nein	0	ja
13	69,9	19,3	nein	0	nein
14	137,5	28,8	nein	0	Antigen/AK*-Tests
15	54,8	29,3	nein	0	nein
25%-Quartil	54,8	17,1			
Median	70,0	19,8			
75%-Quartil	137,5	28,8			

ITS* Intensivstation; BK* Blutkultur; AK* Antikörper; PCR* Polymerase Chain Reaction; fett gedruckt bei stetigen Daten: Spannweite R [Minimum und Maximum]

(a) abgenommene BKs pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS;

(b) positive BKs (sowohl Bakterien als auch Pilz spp.) in Prozent aller abgenommen BKs*

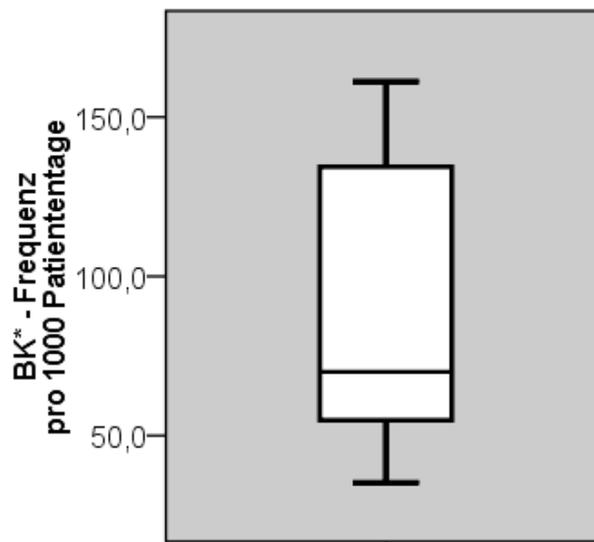


Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der BK-Frequenz [abgenommene BKs pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS]

Biopsate sind auf sechs von 15 ITS (40,0 %) verfügbar (Tabelle 2), von denen zwei (ITS 7 und 10) gemischt sind und sich in mittelgroßen Häusern befinden (Tabelle 4). Drei (ITS 1, 2 und 3) sind spezialisiert und im Universitätsklinikum lokalisiert (Tabelle 4). Eine (ITS 12) befindet sich in einem Krankenhaus mit weniger als 200 Betten und versorgt schwerpunktmäßig kardiochirurgische Patienten (Tabelle 4). Diese ITS übermittelte zwei histopathologische Nachweise invasiver Candidiasis, während die gemischte ITS 2 mit ARDS-Fokus (Therapie des Acute Respiratory Distress Syndrome) vier positive Biopsate erfasste (Tabelle 4). Sechs von 15 ITS (40,0 %) nutzen alternative diagnostische Mittel, wobei auf vier ITS sowohl Antigen-Antikörper-Nachweise als auch PCR und auf jeweils einer ITS eine der beiden Methoden vorhanden ist (Tabelle 2).

ITS, deren BK-Frequenz unter dem 25-Quartil lagen, versorgten insgesamt 5.496 der 20.901 ITS-Patientenfälle (26,3 %) auf den 15 Intensivstationen (Tabelle 3). Darunter waren 15 der 114 Patientenfälle mit Invasiver Candidiasis (13,2 %), die IC-Inzidenzdichte belief sich auf 0,9 Fälle pro 1000 ITS-Patiententage. Die Berechnung der Inzidenzratenverhältnisse ergab, dass eine BK-Frequenz über dem Median mit einer Erhöhung des relativen Risikos für die Diagnose IC um das 2,5- bis 3-fache einherging (Tabelle 3). Dieser Unterschied erwies sich im Chi-Quadrat-Test als hoch signifikant ($p = 0,003$, bzw. $p < 0,001$) (Tabelle 3). Dagegen waren die Inzidenzdichten auf ITS, die sich durch die Verfügbarkeit von Biopsaten unterschieden, annähernd gleich hoch (gerundet 1,3 pro 1000 Patiententage,

RR 1,1) (Tabelle 3). Waren Antigen/AK-Tests und/oder PCR verfügbar, war die IC-Inzidenzdichte niedriger (1,0 versus 1,5 pro 1000 Patiententage), ohne dass sich das geringere relative Risiko von 0,7 signifikant unterschied ($p = 0,101$) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Relatives Risiko Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen gruppiert nach Einsatz und Verfügbarkeit der Diagnostik Invasiver Candidiasis

Merkmal	Anzahl (%) Patientenfälle		IC*- Inzidenz- dichte (a)	RR*	(95% KI*)	p (b)
	Alle (%)	IC*- Patienten- fälle (%)				
Alle ITS*	20.901 (100,0)	114 (100,0)	1,3	-	-	-
<u>gruppiert nach BK*-Frequenz (c) in Quartilen</u>						
<= 54,8	5.496 (26,3)	15 (13,2)	0,9	-	-	-
> 54,8 und <= 70,0	4.045 (19,4)	13 (11,4)	0,8	1,2	(0,6 - 2,5)	0,665
> 70,0 und <= 137,5	5.215 (25,0)	35 (30,7)	1,4	2,5	(1,3 - 4,5)	0,003
> 137,5	6.145 (29,4)	51 (44,7)	1,7	3,0	(1,7 - 5,4)	<0,001
<u>gruppiert nach Verfügbarkeit von Biopsaten</u>						
nein	9.852 (47,1)	52 (45,6)	1,3	-	-	-
ja	11.049 (52,9)	62 (54,4)	1,3	1,1	(0,7 - 1,5)	0,744
<u>gruppiert nach Verfügbarkeit von Antigen/AK*-Tests und/oder PCR*</u>						
nein	13.891 (66,5)	84 (73,7)	1,5	-	-	-
ja	7.010 (33,5)	30 (26,3)	1,0	0,7	(0,5 - 1,1)	0,101

ITS* Intensivstation; IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes; RR* Relatives Risiko; KI* Konfidenzintervall; fett gedruckt: signifikante p-Werte ($< 0,05$); BK* Blutkultur; AK* Antikörper; PCR* Polymerase Chain Reaction

(a) IC*-Fälle pro 1000 ITS*-Patiententage; (b) 2-seitige asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat Test; (c) abgenommene BKs* pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS*

3.5 Strukturparameter als Einflussfaktoren auf die IC-Inzidenzdichte

Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen Ergebnisse bezüglich der Strukturparameter.

Tabelle 4: Strukturparameter der Intensivstationen

ITS*	KH*-Größe (a)	Status: Uni (b)	ITS*-Level of care (c)	ITS*-Patientenstruktur	ITS*-Größe (d)	ITS*-VWD [d]* (e)	Bettenbelegsdichte (f)	Patienten-pro-Pflege-Rate (g)
1	> 900	ja	drei	chirurgisch/ kardiochirurgisch	33	5,4	1,2	2,6
2	> 900	ja	drei	gemischt/ ARDS*	24	6,2	1,1	2,5
3	> 900	ja	drei	neurologisch/ neurochirurgisch	15	4,7	1,2	2,7
4	> 900	nein	drei	gemischt	24	7,0	0,9	2,0
5	600 - 900	nein	drei	gemischt	20	4,0	0,9	2,2
6	400 - 600	nein	zwei	viszeralchirurgisch	21	5,0	0,8	2,7
7	400 - 600	nein	drei	gemischt	18	5,0	0,9	1,8
8	400 - 600	nein	drei	gemischt	21	5,8	0,8	2,5
9	400 - 600	nein	drei	gemischt	21	4,0	0,7	2,4
10	200 - 400	nein	drei	gemischt	15	4,1	0,8	2,5
11	< 200	nein	drei	kardiochirurgisch	18	2,0	0,8	2,1
12	< 200	nein	drei	gemischt	8	1,4	0,4	1,5
13	< 200	nein	zwei	gemischt	10	3,0	0,8	2,7
14	600 - 900	nein	drei	gemischt	16	3,2	0,8	2,2
15	200 - 400	nein	drei	gemischt	10	2,4	0,7	1,8
25%-Quartil					15	3,0	0,8	2,0
Median					18	4,1	0,8	2,4
75%-Quartil					21	5,4	0,9	2,6

ITS* Intensivstation; KH* Krankenhaus; VWD [d]* Verweildauer in Tagen; fett gedruckt bei stetigen Daten: Spannweite R [Minimum und Maximum]

(a) Bettenzahl des Krankenhauses; (b) ITS* befindet sich in einem Universitätsklinikum; (c) Level of care drei bzw. zwei: Patienten mit zwei oder mehr bzw. einem akut lebensbedrohlichen Organversagen, das medikamentöse und maschinelle Therapie erfordert; (d) Bettenzahl der ITS*; (e) durchschnittliche Liegedauer der Patienten auf der jeweiligen ITS*; (f) belegte Betten geteilt durch die Bestandszahl der ITS-Betten; (g) Anzahl Patienten pro Pfleger/in anhand der tatsächlich belegten Betten pro Pflegekraft

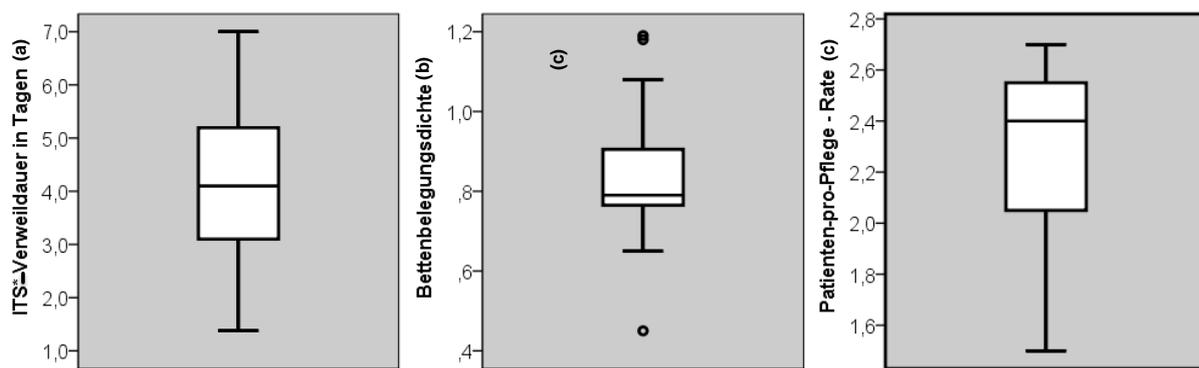


Abbildung 4: Boxplot-Darstellung der ITS-Verweildauer (a), Bettenbelegungsdichte (b) und Patienten-pro-Pflege-Rate (c)

Teilnehmende ITS finden sich in Häusern unterschiedlicher Bettenzahl (Tabelle 4, Abbildung 5), darunter drei in Universitätskliniken (20,0 %). Im Vergleich der Intensivstationen größerer Krankenhäuser versus der in den kleinsten (< 200 Betten), erwiesen sich das relative Risiko Invasiver Candidiasis als signifikant höher in Krankenhäusern mit 200 – 400, 400 – 600 und über 900 Betten ($p = 0,040$, bzw. $< 0,001$) (Tabelle 5 – Teil 1). Die IC-Inzidenzdichte auf ITS in Krankenhäusern mit 600 – 900 Betten betrug 0,6 versus 0,5 pro 1000 Patiententage in den kleinsten Häusern und das relative Risiko war nicht signifikant höher ($p = 0,331$) (Tabell 5 – Teil 1). Zusammenfassend war das relative Risiko einer IC in größeren Krankenhäusern also von 1,8-fach bis zu sechsfach höher als in Krankenhäusern mit bis zu 200 Betten, nahm aber nicht kontinuierlich mit der Größe zu (Tabelle 5 – Teil 1). Für die 6.397 Patienten in intensivstationärer Behandlung im Universitätsklinikum war das Risiko, mit einer IC diagnostiziert zu werden, 1,6-fach erhöht ($p = 0,014$) (Tabelle 5 – Teil 1).

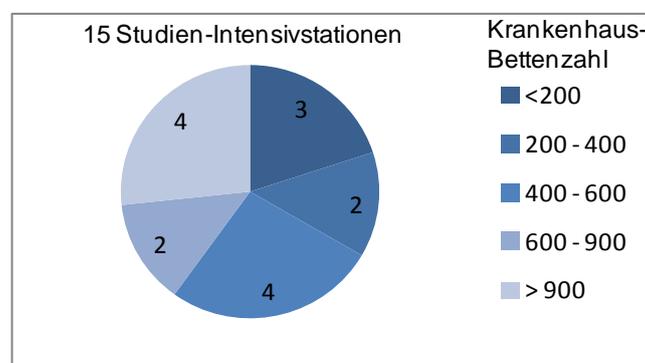


Abbildung 5: Krankenhausgrößen der 15 Studien-ITS

Tabelle 5: Relatives Risiko Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen gruppiert nach ITS-Strukturparametern – Teil 1

Merkmale	Anzahl (%) Patientenfälle	IC*-Patientenfälle (%)	IC*-Inzidenzdichte (a)	RR*	(95% KI*)	p (b)
Alle ITS*	20.901 (100,0)	114 (100,0)	1,3	-	-	-
gruppiert nach Krankenhausgröße (c)						
< 200	3.807 (18,2)	5 (4,4)	0,5	-	-	-
200 - 400	2.004 (9,6)	8 (7,0)	1,2	3,0	(1,0-9,3)	0,040
400 - 600	4.534 (21,7)	36 (31,6)	1,6	6,0	(2,4-5,4)	<0,001
600 - 900	3.039 (14,5)	7 (6,1)	0,6	1,8	(0,6-5,5)	0,331
> 900	7.517 (36,0)	58 (50,9)	1,5	5,9	(2,4-14,6)	<0,001
gruppiert nach Status: Uni (d)						
nein	14.504 (69,4)	67 (58,8)	1,2	-	-	-
ja	6.397 (30,6)	47 (41,2)	1,5	1,6	(1,1-2,3)	0,014
gruppiert nach ITS*-Level of care (e)						
zwei	1.906 (9,1)	6 (5,3)	0,7	-	-	-
drei	18.995 (90,9)	108 (94,7)	1,4	1,8	(0,8-4,1)	0,152
gruppiert nach ITS*-Patientenstruktur						
gemischt	11.276 (53,9)	60 (52,6)	1,3	-	-	-
chirurgisch/ kardiochirurgisch	3.133 (15,0)	23 (20,2)	1,6	1,4	(0,9-2,2)	0,186
gemischt/ARDS*	1.860 (8,9)	22 (19,3)	2,3	2,2	(1,4-3,6)	<0,001
neurologisch/ neurochirurgisch	1.404 (6,7)	2 (1,8)	0,3	0,3	(0,1-1,1)	0,048
viszeralchirurgisch	918 (4,4)	4 (3,5)	0,7	0,8	(0,3-2,2)	0,698
kardiochirurgisch	2.310 (11,1)	3 (2,6)	0,6	0,2	(0,1-0,8)	0,010

ITS* Intensivstation; IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes; BK* Blutkultur; KI* Konfidenzintervall; fett gedruckt: signifikante p-Werte (< 0,05); RR* Relatives Risiko

(a) IC*-Fälle pro 1000 ITS*-Patiententage; (b) 2-seitige asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test; (c) Bettenzahl des Krankenhauses; (d) ITS* befindet sich in einem Universitätsklinikum; (e) Level of care drei bzw. zwei: Patienten mit zwei oder mehr bzw. einem akut lebensbedrohlichen Organversagen, das medikamentöse und maschinelle Therapie erfordert

Tabelle 5: Relatives Risiko Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen gruppiert nach ITS-Strukturparametern – Teil 2

Merkmal	Anzahl (%) Patientenfälle	IC*-Patientenfälle (%)	IC*-Inzidenzdichte (a)	RR*	(95% KI*)	p (b)
Alle ITS*	20.901 (100,0)	114 (100,0)	1,3		-	-
gruppiert nach ITS*-Größe (f) in Quartilen						
<= 15	4.905 (23,5)	12 (10,5)	0,7		-	-
> 15 und <= 18	4.879 (23,3)	11 (9,6)	0,7	0,9	(0,4-2,1)	0,845
> 18 und <= 21	5.004 (23,9)	35 (30,7)	1,5	2,9	(1,5-5,5)	<0,001
> 21	6.113 (29,2)	56 (49,1)	1,8	3,7	(2,0-7,0)	<0,001
gruppiert nach ITS*-Verweildauer (g) in Quartilen						
<= 3,0	4.756 (22,8)	6 (5,3)	0,5		-	-
> 3,0 und <= 4,1	5.284 (25,3)	20 (17,5)	1,0	3,0	(1,2-7,5)	0,013
> 4,1 und <= 5,4	6.607 (31,6)	35 (30,7)	1,1	4,2	(1,8-10,0)	<0,001
> 5,4	4.254 (20,4)	53 (46,5)	2,3	9,9	(4,2-22,9)	<0,001
gruppiert nach Bettenbelegungsdichte (h) in Quartilen						
<= 0,76	4.065 (19,4)	9 (7,9)	0,7		-	-
> 0,76 und <= 0,79	5.557 (26,6)	34 (29,8)	1,6	2,8	(1,3-5,8)	0,005
> 0,79 und <= 0,90	4.882 (23,4)	24 (21,1)	1,0	2,2	(1,0-4,8)	0,036
> 0,90	6.397 (30,6)	47 (41,2)	1,5	3,3	(1,6-6,8)	<0,001
gruppiert nach Patienten-pro-Pflege-Rate (i) in Quartilen						
<= 2,0	3.730 (17,8)	18 (15,8)	1,0		-	-
> 2,0 und <= 2,4	6.539 (31,3)	16 (14,0)	0,8	0,5	(0,3-1,0)	0,044
> 2,4 und <= 2,6	7.322 (35,0)	72 (63,2)	2,1	2,0	(1,2-3,4)	0,006
> 2,6	3.310 (15,8)	8 (7,0)	0,5	0,5	(0,2-1,2)	0,096

ITS* Intensivstation; IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes; BK* Blutkultur; KI* Konfidenzintervall; fett gedruckt: signifikante p-Werte (< 0,05); RR* Relatives Risiko

(a) IC*-Fälle pro 1000 ITS* Patiententage; (b) 2-seitige asymptotische Signifikanz im Pearson Chi-Quadrate Test (f) Bettenzahl der ITS*; (g) durchschnittliche Liegedauer der Patienten auf der jeweiligen ITS* in Tagen; (h) belegte Betten geteilt durch die Bestandszahl der ITS-Betten; (i) Anzahl Patienten pro Pfleger/in anhand der tatsächlich belegten Betten pro Pflegekraft

Alle teilnehmenden ITS behandeln Patienten auf Level of care drei und zwei, die also höhergradige Therapie brauchen (Tabelle 4). Eine reine Intermediate Care Station ohne Beatmungsplätze ist bei diesen anästhesiologisch geführten ITS nicht vertreten. Zwei von 15 ITS (13,3 %) versorgen 1.906 von 20.901 (9,1 %) aller Patienten auf Level of care zwei (Tabelle 5 – Teil 1). Das relative Risiko der Diagnose IC war auf ITS mit Level of care drei um das 1,8-fache erhöht, wobei dieser Unterschied das Signifikanzniveau nicht erreichte (Tabelle 5 – Teil 1).

Die Kliniken in INABBRA sind anästhesiologisch und die hier untersuchten 15 Intensivstationen in erster Linie operative Intensivstationen, wobei alle auch internistische Patienten versorgen (Tabelle 4). Fünf von 15 ITS (33,3 %) sind spezialisiert, wobei insbesondere alle universitären Intensivstationen einen Schwerpunkt ausweisen (Tabelle 4). Eine von 15 Intensivstationen war rein chirurgisch, zwei hatten einen kardiochirurgischen Fokus, eine war neurologisch/neurochirurgisch und eine spezialisiert auf Mehrorganversagen mit extrakorporalen Organersatzverfahren, insbesondere bei ARDS (Tabelle 4). Bei den 53,9 % (11.276 von 20.901) Patienten auf gemischten ITS belief sich die Inzidenzdichte Invasiver Candidiasis auf 1,3 pro 1000 Patiententage (Tabelle 5 – Teil 1). Im Vergleich zu den gemischten ITS war das relative Risiko mit IC diagnostiziert zu werden auf der gemischten auf Mehrorganversagen spezialisierten Station auf das 2,2-fache erhöht, auf den neuro- und kardiochirurgischen auf das 0,3- und 0,2-fache erniedrigt (Tabelle 5 - Teil 1). Diese Unterschiede waren signifikant ($p < 0,05$), während sich das relative Risiko auf der chirurgisch/kardiochirurgischen und viszeralchirurgischen ITS nicht wesentlich von den gemischten Stationen unterschied (Tabelle 5 – Teil 1).

Im Median hatten die ITS 18 Betten [15 | 21] mit einer Spannweite von acht zu 33 Betten (Tabelle 4, Abbildung 4). Mit zunehmender ITS-Größe stieg die IC-Inzidenzdichte von Gruppe zu Gruppe kontinuierlich von 0,7 auf 1,8 pro 1000 Patiententage (Tabelle 5 – Teil 2). Das relative Risiko Invasiver Candidiasis war ab einer Bettenzahl über dem Median bis zu 3,7-fach und signifikant höher ($p < 0,05$) (Tabelle 5 – Teil 2).

Patienten blieben im Median 4,4 [3,0 | 5,4] Tage auf der Intensivstation, wobei die Spannweite erheblich war (Tabelle 4, Abbildung 4). Drei der vier Intensivstationen mit einer VWD über dem 75%-Quartil befinden sich in universitären Einrichtungen

(Tabelle 4). Je länger die Verweildauer einer Gruppe, desto höher war das Risiko der Patienten, mit einer Invasiven Candidiasis diagnostiziert zu werden ($p < 0,05$) (Tabelle 5 – Teil 2). In der Gruppe der ITS mit einer ITS-Verweildauer über dem 75%-Quartil war das relative Risiko Invasiver Candidiasis fast zehnfach erhöht und bot somit den höchsten Wert aller untersuchten Merkmale (Tabelle 5 – Teil 2).

Im Median waren vier Fünftel der Betten belegt [0,76 | 0,90] mit einer Spannweite von 0,45 bis 1,18, wobei sich die Extremwerte graphisch als Ausreißer darstellen (Tabelle 4, Abbildung 4). Eine Bettenbelegungsdichte von über 100 % wie auf den drei universitären ITS bedeutet, dass mehr als ein Patientenkontakt pro Bett und pro Tag zustande kommt. Dabei war eine Bettenbelegungsdichte über dem 25%-Quartil in allen Gruppen mit einer größeren IC-Inzidenzdichte und signifikant höherem relativem Risiko verbunden (Tabelle 5 – Teil 2). Allerdings nahm das relative Risiko nicht kontinuierlich von Gruppe zu Gruppe zu, sondern bewegte sich von 2,8 über 2,2 zu 3,3 (Tabelle 5 – Teil 2).

Auf allen ITS wird in der Pflege im Dreischichtsystem gearbeitet. Im Median sorgte eine Pflegekraft für 2,4 [2,0 | 2,6] Patienten, dargestellt anhand der tatsächlich belegten Betten (Tabelle 4). Die Spannweite bewegte sich zwischen 1,5 und 2,7 Patienten pro Pfleger/in. (Tabelle 4, Abbildung 4) Die Vergleichsgruppe mit einer Patienten-pro-Pflege-Rate, die unter dem 25%-Quartil lag, wies eine IC-Inzidenzdichte von 1,0 pro 1000 Patiententage auf (Tabelle 5 – Teil 2). Teilweise war das Risiko Invasiver Candidiasis in den Gruppen mit höheren Patienten-pro-Pflege-Raten signifikant höher, aber eine kontinuierliche Zunahme war nicht festzustellen (Tabelle 5 – Teil 2).

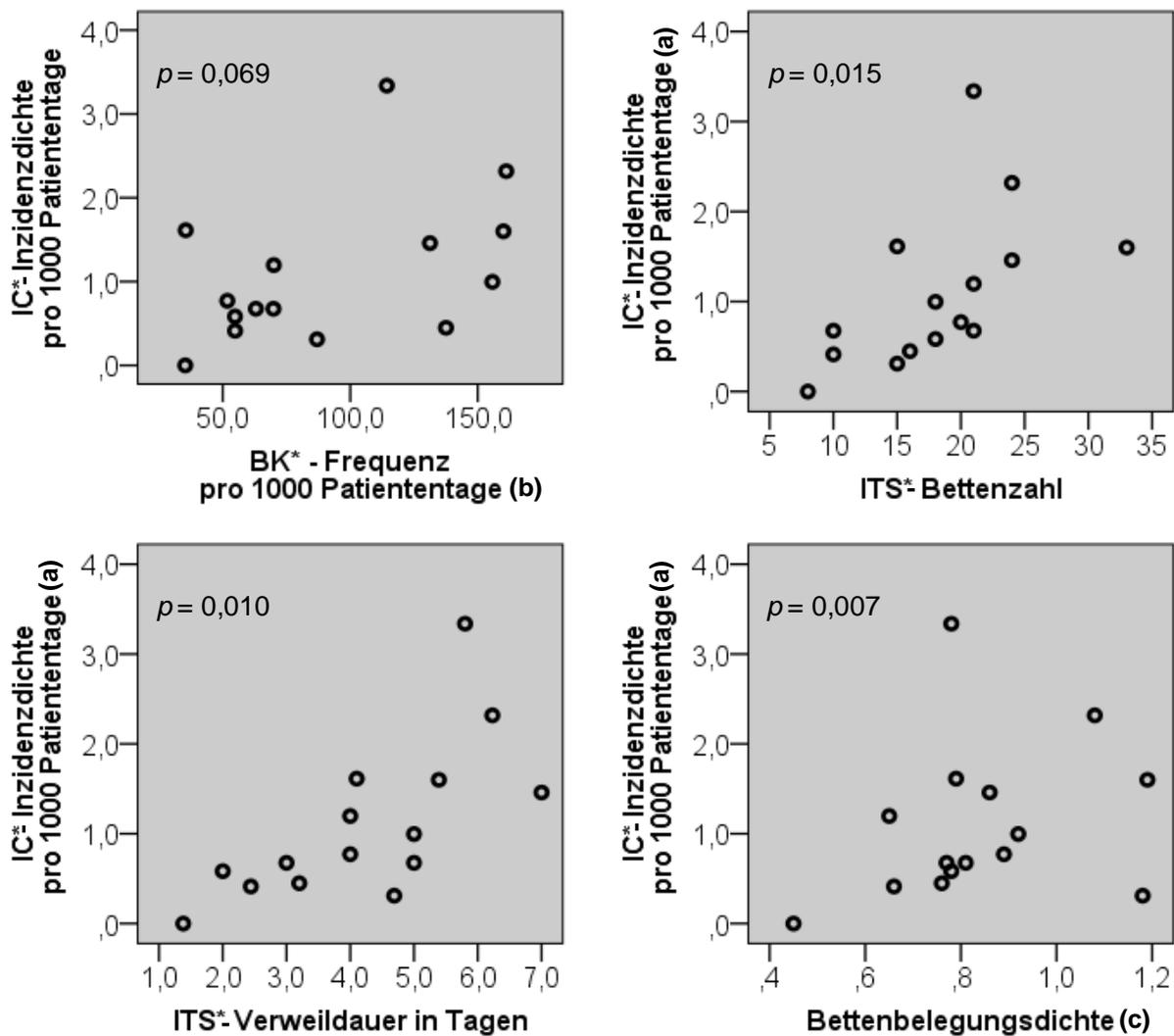
Die ITS mit der höchsten IC-Inzidenzdichte unserer Studie befindet sich in einem mittelgroßen nicht-universitären Krankenhaus (Bettenzahl 400 – 600). Mit 21 Betten gehört sie zu den größeren der teilnehmenden INABBRA-ITS und versorgt internistische und chirurgische Patienten auf Level of care drei. Die BK-Frequenz lag mit 114,3 pro 1000 Patiententage über dem Median und weder Biopsate noch alternative Diagnostik waren verfügbar. Die zweithöchste IC-Inzidenzdichte fand sich auf einer universitären, auf Organersatzverfahren spezialisierten ITS mit vier IC-Nachweisen im Biopsat. Auf beiden ITS war die Verweildauer der Patienten überdurchschnittlich lang. ITS Nummer 13 mit der kürzesten durchschnittlichen ITS-Verweildauer von 1,4 Tagen stellt eine Besonderheit dar. Diese ITS dient auch als

postoperative Wachstation, so dass viele Patienten nur einige Stunden auf Station bleiben. ITS 13 imponierte auch mit der niedrigsten IC-Inzidenzdichte und BK-Frequenz (Tabelle 1 und 2).

3.6 Assoziation von Einsatz und Verfügbarkeit von Diagnostik sowie Strukturparametern mit der IC-Inzidenzdichte

In der robusten Regression in univariater Betrachtung erwiesen sich eine zunehmende ITS-Größe ($p = 0,015$), ITS-Verweildauer ($p = 0,010$) und Bettenbelegungsdichte ($p = 0,007$) als signifikant mit der Zielgröße IC-Inzidenzdichte assoziiert (Tabelle 6). Bei den diagnostischen Parametern war kein Zusammenhang mit der IC-Inzidenzdichte festzustellen, nur die BK-Frequenz war moderat assoziiert ($p = 0,069$) (Tabelle 6). Graphisch erkennt man eine annähernd lineare Zunahme der IC-Inzidenzdichte bei steigenden Werten der ITS-Verweildauer (Abbildung 6).

Die in einfacher robuster Regression signifikanten Variablen (ITS-Größe, ITS-Verweildauer, Bettenbelegungsdichte) und die Variable BK-Frequenz wurden in der multiplen Regression berücksichtigt (Tabelle 6). Als Ergebnis der multiplen robusten Regression verblieb die Verweildauer auf ITS als einziger unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte IC-Inzidenzdichte ($p = 0,010$) (Tabelle 6).



ITS* Intensivstation; IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes; BK* Blutkultur; p : Assoziation mit der Zielgröße IC*-Inzidenzdichte in univariater Analyse;

(a) IC*-Fälle pro 1000 ITS*-Patiententage; (b) abgenommene BKs* pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS; (c) belegte Betten geteilt durch die Bestandszahl der ITS-Betten

Abbildung 6: Darstellung der IC-Inzidenzdichte über in univariater Analyse signifikant assoziierte Parameter und BK-Frequenz

Tabelle 6: Assoziationsanalyse mit der Zielgröße IC-Inzidenzdichte

Merkmal	Einfache robuste Regression	Multiple robuste Regression		
	p-Wert	(p-Wert im Ausgangsmodell)		p-Wert
<u>Merkmale der Diagnostik</u>				
<u>Invasiver Candidiasis</u>				
BK*-Frequenz (a)	0,069	0,911	→	eliminiert in Schritt 1
Verfügbarkeit von Biopsaten	0,567	-		
Verfügbarkeit von Antigen/AK*-Tests und/oder PCR*	0,456	-		
<u>ITS*-Strukturparameter</u>				
Krankenhausgröße (b)	0,269	-		
Status: Uni (c)	0,081	-		
ITS*-Level of care (d)	0,536	-		
ITS*-Patientenstruktur	0,889	-		
ITS*-Größe (e)	0,015	0,349	→	eliminiert in Schritt 3
ITS*-Verweildauer (f)	0,010	0,159	→	0.010
Bettenbelegungsdichte (g)	0,007	0,503	→	eliminiert in Schritt 2
Patienten-pro-Pflege-Rate (h)	0,226	-		

ITS* Intensivstation; IC* Invasive Candidiasis, identifiziert über ICD-10 Codes; BK* Blutkultur; AK* Antikörper; PCR* Polymerase Chain Reaction; fett gedruckt: p-Werte < 0,1

(a) abgenommene BKs pro 1000 Patiententage auf der jeweiligen ITS; (b) Bettenzahl des Krankenhauses; (c) ITS* befindet sich in einem Universitätsklinikum; (d) Level of care drei bzw. zwei: Patienten mit zwei oder mehr bzw. einem akut lebensbedrohlichen Organversagen, das medikamentöse und maschinelle Therapie erfordert; (e) Bettenzahl der ITS*; (f) durchschnittliche Liegedauer der Patienten auf der jeweiligen ITS*; (g) belegte Betten geteilt durch die Bestandszahl der ITS Betten; (h) Anzahl Patienten pro Pfleger/in

Potentielle Einflussgrößen auf die IC*-Inzidenzdichte (IC*-Fälle pro 1000 ITS*-Patiententage) wurden durch einfache robuste Regressionsanalyse untersucht. Statistisch signifikante Parameter und BK*-Frequenz (fett gedruckt) wurden anschließend in die multiple robuste Regression eingeschlossen.

4 Diskussion

4.1 Studienpopulation

Auf den Intensivstationen in INABBRA bestand großes Interesse an der Thematik der Häufigkeit Invasiver Candidiasis und dem Stellenwert der Blutkultur bei der Diagnostik. Die Schwierigkeiten bei der Datenerhebung deuten darauf hin, dass zentrale Informationen zu Häufigkeit und Diagnostik Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen in INABBRA dem Kliniker nicht zur Verfügung standen. Erst die systematische Erfassung der IC-Häufigkeit im Netzwerk erlaubte dem Kliniker, die eigene Infektionsrate und die Dimension des Problems einzuordnen. Die Erfassung der Häufigkeit bereichsrelevanter Infektionen im Sinne der Surveillance ist wesentlicher Bestandteil der Risikoanalyse der eigenen Intensivstation und wird in der Änderung des Infektionsschutzgesetzes 2011 explizit gefordert. (21) Die präsentierten Ergebnisse stammen aus dem Jahr 2010 und unterstreichen, dass zu diesem Zeitpunkt die Forderung nach Surveillance bezüglich IC schwer zu erfüllen war.

4.2 Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis auf INABBRA-ITS im nationalen und internationalen Vergleich

Daten zur Häufigkeit Invasiver Candidiasis in aktuellen mono- und multizentrischen Studien, die auf pro- und retrospektiv erhobenen, sowie auf Surveillance-Daten nicht-neutropener intensivstationärer Erwachsener basieren, werden in Tabelle 7 gezeigt. Die meisten Studien betrachten nur Candidämien, die zudem erst 48 Stunden nach Beginn des ITS-Aufenthaltes aufgetreten sind (Tabelle 7). Allerdings schränken diese Einschlusskriterien die Vergleichbarkeit zu der vorliegenden Studie nicht ein, da es sich bei IC in der Regel um eine nosokomiale Erkrankung handelt. (65) In prospektiven Multicenter-Studien in England und Italien waren 97 % und 94 % aller Candidämien nosokomial. (14, 66)

Tabelle 7: Aktuelle Studien zur IC-Häufigkeit bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten auf chirurgischen und/oder konservativen ITS in Europa und den USA

Autor	Lit.*	Jahr (a)	Beobachtungszeitraum	Studiendesign	Land	ITS*-Patientenstruktur	Zielgröße	IC-Inzidenzdichte (b)	IC-Inzidenz (c)	Candida-Rate (d)
Europa										
Bassetti <i>et al.</i>	[58]	2009	01/1999 bis 12/2007	pro*	IT*	1 gemischte ITS*	Nosokomiale Candidämie (e)	0,14	-	-
Blot <i>et al.</i>	[16]	2002	01/1992 bis 12/2000	retro*	BE*	1 gemischte ITS* (g)	Nosokomiale Candidämie (e)	-	2,5	-
Bougnoux <i>et al.</i>	[54]	2008	06/2001 bis 05/2002	pro*, MC*	FR*	22 ITS* (h)	Nosokomiale Candidämie (e)	0,60	6,3	-
Dimopoulos <i>et al.</i>	[15]	2008	01/2001 bis 12/2005	pro*	GR*	1 gemischte ITS*	Nosokomiale Candidämie (e)	3,80	54,0	-
Jordà-Marcos <i>et al.</i>	[67]	2007	05/1998 bis 01/1999	pro*, MC*	ES*	73 gemischte ITS*	Candidämie mit ITS* VWD* > 7 d*	1,50	35,7	-
Kibbler <i>et al.</i>	[66]	2003	09/1997 bis 12/1999	pro*, MC*	UK*	ITS*, n.s.*	Nosokomiale Candidämie (i)	-	7,4	-
Leleu <i>et al.</i>	[68]	2002	01/1995 bis 12/1997	retro*, MC*	FR*	22 ITS* (j)	Invasive Candidiasis	-	3,1	-
Marchetti <i>et al.</i>	[53]	2004	01/2000 bis 12/2001	retro*	CH*	ITS* in 17 KH*, n.s.*	Candidämie (k)	0,33	-	-
Meyer <i>et al.</i>	[13]	2013	01/2006 bis 12/2013	pro*	DE*	682 ITS* (l)	Nosokomiale Candidämie (e)	0,07	-	6,5
Montagna <i>et al.</i>	[8]	2013	02/2007 bis 08/2008	pro*, MC*	IT*	18 ITS*	Invasive Candidiasis (m)	-	16,5	-
Nolla-Salas <i>et al.</i>	[29]	1997	12/1991 bis 12/1992	pro*, MC*	ES*	28 gemischte ITS*	Candidämie	-	2,0	-
Odds <i>et al.</i>	[69]	2007	03/2005 bis 02/2006	pro*, MC*	SCO*	ITS*, n.s.*	Candidämie	1,26	-	-
Petri <i>et al.</i>	[5]	1997	07/1989 bis 06/1990	pro*, MC*	DE*	8 ITS* (n)	Invasive Candidiasis (o)	-	16,1	-
Hundt <i>et al.</i>			01/2010 bis 01/2011	retro*	DE*	15 v.a.* gemischte ITS*	Invasive Candidiasis	0,80	4,4	5,4
Suetens <i>et al.</i>	[17]	2007	01/2004 bis 12/2005	pro*, MC*	7 (p)	721 ITS*, n.s.*	Nosokomiale Candidämie (e)	-	-	6,3
Tortorano <i>et al.</i>	[14]	2012	05/2006 bis 04/2008	pro*, MC*	IT*	17 gemischte ITS*	Candidämie	1,97	10,1	-
USA										
Blumberg <i>et al.</i>	[11]	2001	10/1993 bis 11/1995	pro*, MC*	USA*	7 chirurgische ITS*	Nosokomiale Candidämie (e)	0,99	9,8	-
Richards <i>et al.</i>	[7]	2000	01/1992 bis 02/1998	retro*	USA*	205 gemischte ITS*	Candidämie	0,33	1,1	11,5
Wisplinghoff <i>et al.</i>	[19]	2004	03/1995 bis 09/2002	pro*, MC*	USA*	ITS* in 42 KH*, n.s.*	Candidämie (f)	-	-	10,1

Lit.* Literaturstelle; ITS* Intensivstation; pro* prospektiv; retro* retrospektiv; MC* Multicenter; n.s.* nicht spezifiziert; KH* Krankenhaus; VWD* Verweildauer; d* Tage; BK* Blutkultur; v.a.* vor allem
 USA* Vereinigte Staaten von Amerika; IT* Italien; BE* Belgien; FR* Frankreich; GR* Griechenland; ES* Spanien; UK* Vereinigtes Königreich; CH* Schweiz; SCO* Schottland

(a) Jahr der Veröffentlichung; (b) IC*-Fälle pro 1000 ITS* Patiententage; (c) IC*-Fälle pro 1000 ITS* Patientenfälle; (d) BKs* mit Nachweis von *Candida* spp. in Prozent aller positiven BKs*;
 (e) Candidämie > 48 h nach ITS Aufnahme; (f) Kinder und Neutropene nicht ausgeschlossen; (g) mit kardiochirurgischen und Patienten mit Verbrennungsverletzungen;
 (h) 12 konservative und 10 chirurgische ITS; (i) 11 IC Patienten waren Neugeborene; (j) 11 konservative, 10 gemischte und 1 chirurgische ITS*; (k) Neutropene nicht ausgeschlossen;
 (l) 365 gemischte, 119 chirurgische, 109 internistische, 89 spezialisierte; (m) alle ICs waren Candidämien; (n) 6 chirurgische und 2 konservative ITS; (o) mit ITS* VWD* > 10 d*;
 (p) ITS in 7 Länder in Europa; (q) ITS in 24 Länder in Europa

Die IC-Inzidenzdichte auf INABBRA-ITS ist vergleichbar hoch zu prospektiven Multicenter-Studien auf 73 gemischten ITS in Spanien, 22 konservativen und chirurgischen ITS in Frankreich und 38 gemischten ITS in Italien, während die IC-Inzidenz deutlich niedriger ist. (14, 54, 67) Große Unterschiede zwischen Inzidenzdichte und Inzidenz deuten auf sehr lange Liegezeiten der Patienten hin. In der spanischen Kohorten-Studie von Jorda-Marcos *et al.* wurden Patienten mit einer ITS-VWD von sieben Tagen und länger untersucht, die ohne Candidämie im Durchschnitt 24,9 und wenn an IC erkrankt 34,9 Tage auf ITS verbrachten. (67) Die relativ hohe Inzidenzdichte von 1,5 IC pro 1000 Patiententage erklären die Autoren mit zahlreichen invasiven Maßnahmen in ihrem Patientenkollektiv. (67) So waren 76 % der Patienten intubiert und bei 69 % lag ein zentraler Gefäßzugang. (67) Zu welchem Prozentsatz Patienten auf INABBRA-ITS mit ZVKs versorgt und maschinell beatmet waren, wurde in dieser Untersuchung nicht erhoben. Bougnoux *et al.* untersuchten zwölf konservative und zehn chirurgische ITS in Frankreich, die gemeinsam 7.676 Patienten an 72.809 Tagen behandelten, so dass sich eine durchschnittliche ITS-VWD von 9,5 Tagen ergibt. (54) So betrachtet sind IC-Inzidenz von 6,3 pro 1000 Patientenfälle und insbesondere die Inzidenzdichte von 0,6 pro 1000 Patiententage dem Median auf INABBRA-ITS sehr ähnlich. (54) Demgegenüber imponierte die italienische Multicenter-Studie von Tortorano *et al.* mit einer deutlich höheren IC-Inzidenz von 10,1 pro 1000 Patientenfälle und einer IC-Inzidenzdichte von 1,97 pro 1000 Patiententage, wobei in dieser Studie zwei Ausbruchssituationen mit *Candida parapsilosis* auftraten. (14) Bei insgesamt 276 Candidämie-Fällen, auf deren Grundlage die Inzidenz und Inzidenzdichte berechnet wurde, und 42 weiteren IC-Fällen traten 50 Durchbruchsinfektionen auf. (14) Diese waren definiert als Candidämien bei Patienten, die seit sieben Tagen oder länger eine systemische Therapie mit Antimykotika erhielten. (14) Die Candida-Ausbrüche und -Durchbruchsinfektionen könnten die im Vergleich zu den INABBRA-ITS zweieinhalbfach höhere IC-Inzidenzdichte erklären.

Leleu *et al.* identifizierten in einer retrospektiven Studie über den Zeitraum von drei Jahren unter 49.063 Patienten 149 Patienten mit IC, von denen 104 eine Candidämie hatten. (68) Somit belief sich die IC-Inzidenz auf 3,1 und die Candidämie-Inzidenz auf 2,0 pro 1000 Patiententage und war damit identisch zu einer prospektiven spanischen Multicenter-Studie von Nolla-Salas *et al.* (29) In letztgenannter Studie

über 15 Monate mit 22.937 ITS-Patienten waren 46 Patienten mit Candidämie diagnostiziert worden. (29) Die Candidämie-Inzidenzdichten werden von den Autoren nicht angegeben, lassen sich aber aus den publizierten Daten unter der Vorgabe einer hundertprozentigen Auslastung annäherungsweise über die Anzahl der Betten berechnen und belaufen sich in beiden Studien auf 0,24 pro 1000 Patiententage. Die ITS-Verweilzeiten sind in beiden Studien vergleichbar (Leleu *et al.* 8,8 Tage versus Nolla-Salas *et al.* 8,3 Tage). Allerdings unterschieden sich die untersuchten Patientenkollektive. Bei Leleu *et al.* (elf konservative, zehn gemischte, eine chirurgische ITS) wurden 33 % chirurgische und 67 % internistische Patienten, untersucht, darunter auch Patienten mit Immunsuppression. Bei Nolla-Salas *et al.* (28 gemischte ITS) waren 65 % der Patienten chirurgisch, Immunsuppression war Ausschlusskriterium. (29, 68) Verglichen zu den INABRRA ITS, trat IC bei sowohl bei Leleu *et al.* als auch bei Nolla-Salas *et al.* bei längerer durchschnittlicher ITS-VWD seltener auf. Dahingegen sandten in einer einjährigen prospektiven Pilot Studie in Schottland alle Labore im Land Subkulturen jeglicher Candida-Isolate in ein Zentrallabor. (69) Auf ITS wurde eine relativ hohe IC-Inzidenzdichte von 1,26 festgestellt, als deren Ursache die Autoren ein hohes Level of care der ITS vermuten. (69) In einer deutschen Referenzstudie schlossen Petri *et al.* auf sechs chirurgischen und zwei konservativen ITS 435 Patienten mit einer ITS-VWD von über zehn Tagen ein, erfassten sieben Fälle Invasiver Candidiasis bei nicht-neutropenen Patienten und stellten eine IC-Inzidenz von 16,1 pro 1000 Patientenfälle fest. (5) Die IC-Inzidenzdichte wird nicht angegeben. (5) Die Diagnose basierte in nur drei Fällen auf positiven BKs, in einem Fall auf einem positiven Leberbiopsat und in drei Fälle auf Kulturen aus abdominellen Drainagen, deren Besiedlung als nicht beweisend für eine invasive Infektion gilt. (5) Tabelle 7 zeigt die Spannweite der IC-Häufigkeit in multizentrischen Studien und insbesondere die eingeschränkte Vergleichbarkeit auf Grund verschiedener Häufigkeitsmaße.

Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis variierte auch von ITS zu ITS in INABBRA erheblich. Auf ITS 13 war im Jahr 2010 kein IC-Fall kodiert worden, während ITS 8 eine Inzidenzdichte von 3,3 pro 1000 Patiententage und eine Inzidenz von 15,7 pro 1000 Patientenfälle dokumentierte. Diese ITS befindet sich in einem mittelgroßen nicht-universitären Krankenhaus (Bettenzahl 400 – 600), wie sie in Deutschland einen Großteil der medizinischen Versorgung gewährleisten. (70) Die ITS-VWD lag über dem 75%-Quartil. Auf ITS 8 wurden vier Candidämie-Fälle in der BK

nachgewiesen und 20 Candida-Septitiden codiert (Daten nicht präsentiert). Positive Biopsate und die Anwendung alternativer Diagnostik wurden nicht angegeben, allerdings zahlreiche positive Abstriche und klinische Diagnosen einer Candidämie. Bei ITS 13 (außeruniversitär, Krankenhausbettenzahl < 200, ITS-VWD 3,0 Tage) wird die kurze Verweildauer als Erklärung für die niedrige IC-Dichte gewertet, wobei die VWD als Hinweis auf die geringere Krankheitsschwere der behandelten Patienten gedeutet wird.

In der multizentrischen Studie von Tortorano *et al.* in einem Kollektiv gemischter ITS in Krankenhäusern verschiedener Struktur variierte die IC-Inzidenzdichte in ähnlichem Ausmaß und erstreckte sich von 0,76 bis 7,06 pro 1000 Patiententage. (14) Bassetti *et al.* untersuchten von 1999 bis 2007 Patienten auf einer gemischten italienischen 18-Betten-ITS und stellten eine relativ niedrige Gesamtinzidenz von 0,14 pro 1000 Patiententage fest. (58) Die in der Literatur höchste Inzidenz und Inzidenzdichte erfassten Dimopoulos *et al.* in einer prospektiven Observationsstudie über den Zeitraum von fünf Jahren auf einer nicht-universitären gemischten 14-Betten-ITS in einem repräsentativen öffentlichen Krankenhaus in Griechenland. (15) Unter 1037 ITS-Patienten mit einer durchschnittlichen VWD von annäherungsweise 25 Tagen (14 Betten* 365 d * 5 (Jahre) = 25.550 Patientenbehandlungstage; geteilt durch 1037 Patienten = 24,6 d) waren 56 weder immunsupprimierte noch neutropene Patienten mit Candidämie. Die Anzahl der IC-Fälle nahm von 2001 bis 2005 Jahr für Jahr von sieben auf 14 zu, wobei keine Angaben zu Einsatz und Verfügbarkeit diagnostischer Methoden Invasiver Candidiasis gemacht werden und die Autoren auf dieses Ergebnis nicht eingehen. (15)

In einer groß angelegten prospektiven Studie in den USA untersuchten Wisplinghoff *et al.* über sieben Jahre die Häufigkeit von Blutstrominfektionen in 42 Krankenhäusern. (19) Auf Normalstation wurden 7,9 % und auf ITS 10,1 % der Septitiden von *Candida* spp. verursacht, wobei hier auch Kinder und neutropene Patienten lagen. (19) Eine Studie des HELICS-Netzwerkes erfasste nosokomiale Infektionsraten auf 721 nicht näher bezeichneten ITS in Österreich, Belgien, Deutschland, Spanien, Frankreich, Litauen und Luxemburg. (17) Die generelle BSI-Inzidenzdichte belief sich auf 1,0 bis 3,1 Blutstrominfektionen pro 1000 Patiententage, je nachdem, wie hoch der Anteil intubierter Patienten war. (17) Wie häufig *Candida* spp. im Verhältnis zu anderen Pathogenen in Blutkulturen

nachgewiesen wurden variierte zwischen 3,7 % auf zwölf ITS in Litauen bis zu 12,8 % auf den sieben Luxemburger ITS. (17) Die Candida-Rate auf den 329 deutschen ITS lag mit 4,7 % knapp unter der Durchschnittsrate von 6,3 % auf den gesamten 721 Stationen und ist mit der Candida-Rate von 5,4 % auf den INABBRA-ITS vergleichbar, wobei die Daten in INABBRA explizit im Rahmen der Studie im Labor ermittelt wurden.

Einen Ausreißer im Hinblick auf die Candida-Rate in INABBRA stellt ITS 4 dar, bei der in 50 % aller positiven BKs *Candida* spp. nachgewiesen worden waren. Auf dieser ITS wurden mit 131,3 pro 1000 Patiententage relativ viele Blutkulturen abgenommen. Bei elf Patienten mit codierter Candida-Sepsis lag insgesamt eine Zahl von 75 Candida-Nachweisen in der Blutkulturen vor (Daten nicht präsentiert). Möglicherweise traten aufgrund unzureichender Sanierung des Infektionsherdes Durchbruchinfektionen auf, beispielsweise bei lang liegenden ZVKs und unterdosierter Antimykotika-Therapie.

Die Candida-Rate für sich betrachtet erlaubt nur eine limitierte Aussage. So stellten Richards *et al.* auf 205 gemischten US-amerikanischen ITS eine relativ hohe Candida-Rate von 11,5 und eine Inzidenzdichte von 0,33 pro 1000 Patiententage fest. (7) Die Candida-Rate auf INABBRA-ITS war zwar mit 5,4 % nur etwa halb, die IC-Inzidenzdichte mit 0,80 pro 1000 Patiententage aber mehr als doppelt so hoch, so dass IC insgesamt ein Problem ähnlicher Dimension darstellt.

Zusammenfassend wird wie in Tabelle 7 beschrieben die variable Verwendung der unterschiedlichen Häufigkeitsmaße Inzidenzdichte, Inzidenz und Candida-Rate deutlich, so dass eine Vergleichbarkeit nicht sicher herzustellen ist. Die Inzidenzdichte beschreibt die Relevanz der IC im eigenen Bereich am zuverlässigsten. Die annäherungsweise Berechnung der IC-Inzidenzdichte auf der Basis der Bettenzahl der ITS birgt den Nachteil, dass die Zahl der belegten Betten nicht bekannt ist und so die Anzahl der wahren Patiententage je nach Belegungsdichte über- oder unterschätzt wird. Im Kontext der aktuellen Literatur liegt die Häufigkeit Invasiver Candidiasis Infektionen auf INABBRA mit Intensivstationen im internationalen Vergleich in einer vergleichbaren Größenordnung.

4.3 Diagnostik Invasiver Candidiasis

Meyer *et al.* veröffentlichten im Jahr 2013 eine prospektiv durchgeführte Studie auf 682 mehrheitlich gemischten ITS in Deutschland, die an dem deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) teilnehmen. (13) Erfasst wurde im Zeitraum von 2006 bis 2011 die Inzidenzdichte primärer nosokomialer Candidämien, die sich auf 0,05 bis 0,08 pro 1000 Patiententage belief. (13) Anhand der Daten für das Jahr 2008 ergab die Candidämie-Inzidenzdichte von 0,07 pro 1000 Patiententage extrapoliert auf die Gesamtzahl aller deutschen ITS-Patiententage von 7.042.898 eine Zahl von 465 primären nosokomialen Candidämien auf deutschen ITS. (13) Demgegenüber wurden dem InEk 3712 sowohl primäre als auch sekundäre Candidämien in deutschen Krankenhäusern gemeldet. (70) Aus systematischen Übersichtsarbeiten geht hervor, dass die IC-Inzidenzdichte auf ITS drei- bis zehnfach höher ist als auf Normalstation. (4) Selbst unter der Annahme, dass nur ein Drittel aller IC-Fälle während intensivstationärer Aufenthalte auftreten, erschließt sich, dass sich der Anteil primärer nosokomialer Candidämien an allen Candidämien auf ITS auf nur ungefähr ein Drittel beläuft:

$$\frac{3712 \text{ Candidämien in Deutschland}}{3} = 1237 \text{ Candidämien auf ITS}$$

$$\frac{\text{Extrapolierte Zahl primärer Candidämien nach Meyer}}{\text{Codierte Zahl aller Candidämien nach InEk}} = \frac{465}{1237} \\ = 0,38 \sim \text{ein Drittel}$$

Es folgt die Schlussfolgerung, dass sekundäre Candidämien auf der Basis tiefer Gewebeinfektion ein schwerwiegendes Problem auf chirurgisch-internistischen ITS darstellen. Die häufigste tiefe invasive Kandidose ist, insbesondere bei nicht-immunsupprimierten Patienten, die Candida-Peritonitis. (3) In einer prospektiven zentrumsübergreifenden Beobachtungsstudie über den Zeitraum von acht Monaten auf 180 chirurgisch und/oder internistischen ITS in Frankreich wurden 271 Patienten mit IC diagnostiziert, 93 (34,3 %) davon mit Candida-Peritonitis. (71) Obwohl die Diagnose bei ca. der Hälfte (78 von 168) der auf Candida-Peritonitis untersuchten Patienten nur makroskopisch gestellt wurde, trat bei fast einem Drittel dieser Patienten (26 von 93) eine sekundäre Candidämie auf. (71) In einer prospektiven Studie auf 73 gemischten ITS in Spanien waren 33 % (31 von 92) der IC-Patienten

an einer Candida-Peritonitis und zwei von diesen (7 %) auch an einer Candida-Sepsis erkrankt. (50)

Grundsätzlich können Blutkulturen bei Verdacht auf eine Candida-Peritonitis entscheidend zur Diagnose beitragen und sollten abgenommen werden. Andererseits ist ihr Nutzen insofern limitiert, als Invasive Candidiasis Infektionen ohne hämatogene Streuung nicht durch BKs nachweisbar sind. (38)

4.3.1 Blutkultur-Frequenz

Die BK-Frequenz auf INABBRA-ITS belief sich im Median auf 70,0 pro 1000 Patiententage und lag somit über dem Median von 55 pro 1000 Patiententage in Deutschland, wie von Hansen *et al.* in einer europäischen Fragebogen basierten Studie beschrieben. (35) In einer deutschen Surveillance-Studie von Gastmeier *et al.* auf 112 gemischten, 41 chirurgischen, 47 internistischen und 23 weiteren ITS im Jahr 2006 wurden im Median 60 Blutkulturen pro 1000 Patiententage abgenommen. (36) Das 25%-Quartil und 75%-Quartil der BK-Frequenz lagen mit 32,6 und 107,9 pro 1000 Patiententage unter den Werten der teilnehmenden INABBRA-ITS von 54,8 und 137,5 pro 1000 Patiententage. (36) Allerdings unterscheidet sich das Ergebnis von Gastmeier *et al.* insbesondere durch die minimale und maximale BK-Frequenz von 3,2 und 680 pro 1000 Patiententage. Die Variationsbreite war somit deutlich höher als auf den INABBRA-ITS, auf denen eine Spannweite von 35,3 bis 161,2 BKs pro 1000 Patiententage verzeichnet wurde. (36) Bei Gastmeier *et al.* erwies sich eine erhöhte BK-Frequenz in der multivariable Regressionsanalyse als signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenzdichte bakteriell und von Pilzen verursachter Blutstrominfektionen, während Hansen *et al.* im europäischen Surveillance-Projekt keine Assoziation von BK-Frequenz und Inzidenzdichte ZVK-assoziiierter Septitiden feststellten. (35, 36) Auf den teilnehmenden INABBRA-ITS waren höhere BK-Frequenzen im Chi-Quadrat-Test zwar mit signifikant höheren IC-Inzidenzdichten verbunden, allerdings waren BK-Frequenz und IC-Inzidenzdichte in der multiplen Regression nicht signifikant assoziiert. Die BK-Frequenz war also kein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte IC-Inzidenzdichte. Es folgt die Schlussfolgerung, dass die klinische Einschätzung des Patienten als Indikation für die Abnahme einer Blutkultur adäquat war.

Dafür spricht auch die allgemeine BK-Nachweisrate von 19,8 % [9,7 – 44,2 %] auf den INABBRA-ITS. In einer prospektiven Studie auf drei gemischten ITS in Kanada wurden im Jahr 2004 bei 1587 ITS-Patienten mit Zeichen einer systemischen Entzündung Blutkulturen abgenommen, von denen 99 (6,2 %) positiv waren. (72) Rangel-Frausto *et al.* schlossen auf einer chirurgischen, einer konservativen und einer ITS mit gefäßchirurgischem Schwerpunkt, sowie drei Normalstationen 649 Patienten mit Septitiden ein. (73) In diesem Patientenkollektiv betrug die BK-Positivrate je nach Schweregrad des Verlaufs 17 % bis 69 %. (73) Vor diesem Hintergrund erscheinen die Positivraten von 9,7 % bis 44,2 % auf den INABBRA-Stationen, die Patienten auf Level of care zwei und drei versorgen, realistisch. Es wurde nicht zwischen Erregernachweisen und Kontamination unterschieden.

In einer prospektiven Studie auf einer chirurgischen zehnbetten-ITS wurden im Zeitraum von zwei Jahren 1.411 BKs abgenommen, entsprechend einer BK-Frequenz von annäherungsweise $1.411 \text{ BKs} / (10 \text{ Betten} * 365 \text{ Tage} * 2) * 1000 = 193,3$ pro 1000 Patiententage. (74) Insgesamt waren 8,6 % (122 von 1.411) der BKs positiv, wovon 41,8 % (51 von 122) als kontaminiert bewertet wurden. (74) Darby *et al.* erhoben BK-Nachweisrate und Kontaminationsrate in einer retrospektiven Studie auf einer universitären chirurgischen ITS mit zehn Betten, die sich auf 7,5 % (83 von 1.106) und 46,9 % (39 von 83) beliefen. (75) Die BK-Frequenz war mit $1.106 \text{ BKs} / 3.921 \text{ Patiententage} * 1000 = 282,1$ pro 1000 Patiententage vergleichsweise hoch. (75) In diesen beiden Studien gingen hohe BK-Frequenzen nicht mit hohen BK-Nachweisraten einher. (74, 75) Bei Gastmeier *et al.* führte eine Steigerung der BK-Frequenz bei unbekannter BK-Positivrate nicht nur zu einer signifikant höheren Nachweisrate von Septitiden und ZVK-assoziierten Septitiden, sondern auch von Koagulase-negativen Staphylokokken, die laut systematischer Übersichtsarbeiten größtenteils (72,8 % bis 94 %) als Kontamination zu werten sind. (36, 76, 77) Folgen falsch-positiver Erregernachweise umfassen unnötige Antibiotika-Gaben und Untersuchungen, einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und erhöhte Kosten. (37, 76, 77) Zusammenfassend führten vergleichsweise hohe BK-Frequenzen auf INABBRA-ITS zu keiner signifikanten Nachweissteigerung invasiver Candidiasis. Die Frage nach potentiellen zusätzlichen Risiken für Patienten infolge möglicher falsch positiver Ergebnisse wird in dieser Untersuchung nicht beantwortet.

4.3.2 Biopsate

In dieser Studie waren Biopsate auf nur sechs der 15 ITS grundsätzlich verfügbar und lediglich sechs histopathologische Nachweise von *Candida* wurden erfasst. Daten zur Häufigkeit und Sensitivität von Biopsaten auf chirurgisch und/oder konservativen ITS sind bisher nicht publiziert worden. Es ist anzunehmen, dass Biopsate in der Praxis selten abgenommen werden. So wurden in der Studie von Leleu *et al.* 149 Patienten mit IC diagnostiziert, von denen 104 eine Candidämie hatten. (68) Bei den übrigen 45 Patienten erfolgte der Nachweis in normalerweise sterilen Proben wie von Peri- und Endokard oder dem Gehirn, wobei keine Diagnose auf einem histopathologischen Nachweis basierte. (68) In der Studie von Nolla-Salas *et al.* war der Infektionsfokus bei 32 von 46 (69 %), also der Mehrzahl der Fälle, unbekannt, bei sieben Patienten wurden der ZVK und bei sechs das Abdomen benannt. (29) Im italienischen Surveillance-Projekt Aurora erfassten Montagna *et al.* bei 5.561 Patienten im Zeitraum von 15 Monaten 92 invasive Kandidosen, die alle Blutstrominfektionen waren. (8) 89 (96,7 %) der IC-Patienten hatten einen intravenösen Katheter und laut Autoren waren alle mikrobiologisch untersuchten Katheter wahrscheinlich der Fokus der Candidämie. (8) Nun handelt es sich bei Katheter-assoziierten Septitiden per Definition um primäre Candidämien. (9) Besiedelungen des Katheters können aber auch durch hämatogene Streuung eines anderen Fokus erfolgen, wie eine Candida-Peritonitis, insbesondere bei chirurgischen Patienten. Zudem wurde die Candidämie bei Montagna *et al.* bei 47 (51,1 %) der Patienten, die wiederum in der Mehrheit chirurgische Patienten waren, als persistierend beschrieben, was auf eine nicht erfolgte Fokussanierung hindeutet. (8) Angaben zu der Nutzung von Biopsaten in der Diagnostik werden in der Studie nicht gemacht, so dass die Biopsie-Entnahme auf den untersuchten ITS wie auf den INABBRA-ITS nicht gängige Praxis sein könnte. Angesichts des hohen Anteils unklarer Infektionsherde invasiver Kandidosen könnte eine intensivierete Nutzung von Biopsaten entscheidend zur überlebensrelevanten Identifikation und Sanierung des Fokus beitragen, sowie zur korrekten Dokumentation.

4.3.3 Alternative Diagnostik

In INABBRA war alternative Diagnostik im Sinne von Antigen/AK-Tests und PCR auf nur sechs von 15 ITS (40 %) verfügbar. Demnach können aktuelle Empfehlungen zur Nutzung im Netzwerk nicht flächendeckend umgesetzt werden. (33) Dabei könnten

alternative Diagnosemöglichkeiten insbesondere für IC als tiefe Gewebeeinfektionen eine wichtige Rolle spielen. (38) In einer prospektiven Studie von 2009 bis 2011 erfassten Nguyen *et al.* 55 IC-Fälle und 73 Kontroll-Patienten. (47) Bei 17 Patienten (31 %) konnte eine Candidämie, bei 33 (60 %) eine tiefe Gewebeeinfektion und in 5 Fällen (9 %) beides nachgewiesen werden. (47) Die Mehrzahl der Patienten war also an einer isolierten Gewebeeinfektion ohne Candidämie erkrankt oder *Candida* spp. waren zum Zeitpunkt der Blutkulturabnahme im Blut nicht nachweisbar. (47) Insgesamt war die Sensitivität der Blutkultur mit 40 % (22 von 55) der Sensitivität der PCR mit 80 % (44 von 55) und der des BDG-Antigen Tests mit 56 % bzw. 69 % (31 von 55 bzw. 38 von 55, je nach Testauswertung), unterlegen. (47) Dagegen erhöhte eine Testkombination mit PCR bzw. BDG-Test die Sensitivität der Blutkultur auf 98 % bzw. 79 %. (47) Allerdings schwanken die Sensitivität und Sensibilität des Mannan- und Anti-Mannan-Tests, des BDG-Nachweises und der PCR. (38) Diese Einschränkungen könnten Teil der Erklärung sein, weshalb auf INABBRA-ITS kein statistischer Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit alternativer Diagnostik und der IC-Inzidenzdichte feststellbar war. Außerdem ist unbekannt, welche alternative diagnostische Methode mit welcher Häufigkeit und in welcher klinischen Situation genutzt wurde. Die Wertigkeit des BDG wird in der europäischen Leitlinie zu Diagnoseverfahren bei *Candida*-Infektionen hoch eingestuft, wobei Mikrobiologen die mangelnde Spezifität dieses Testverfahrens als Begründung für die eingeschränkte Verfügbarkeit in Deutschland anführen. (33)

4.4 Strukturparameter als Einflussfaktoren auf die IC-Inzidenzdichte

4.4.1 Größe des Krankenhauses, Lokalisation in einem Universitätsklinikum, ITS-Größe

Im NNIS-Netzwerk in den USA wurden zwischen 1992 und 1998 Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen auf 205 gemischten Intensivstationen mit 1.554.070 Patiententagen untersucht. (7) Bei 11,5 % der 4.117 Sepsis Patienten wurden *Candida* spp. als Erreger isoliert, so dass sich die Candidämie-Inzidenzdichte auf 0,33 pro 1000 Patiententage belief (Tabelle 7). (7) Bei nahezu allen Patienten mit Infektionen lag ein Gefäßzugang. (7) Laut Richards *et al.* waren weder die Krankenhausgröße, noch die Bettenzahl der ITS mit einer erhöhten Rate Katheter-assoziiertes Infektionen assoziiert. (7) Stattdessen waren die Raten ZVK-

assoziierter Septitiden in Lehrkrankenhäusern der Universitäten höher, möglicherweise auf Grund von Unterschieden zwischen den Grunderkrankungen der Patienten, den Eingriffen oder beim Personal, wie die Autoren argumentieren. (7) In einer retrospektiven Studie des Schweizer Fungal Infection Networks untersuchten Marchetti *et al.* die Candidämie-Inzidenzdichte in 17 Schweizer Krankenhäusern in den Jahren 1991 bis 2000 und konstatierten, dass sie im Wesentlichen unverändert blieb. (53) Die IC-Inzidenzdichte auf den chirurgischen und konservativen ITS ist nur für das Jahr 2000 angegeben. Sie belief sich auf 0,33 pro 1000 Patiententage und war somit niedriger als auf den INABBRA-ITS (Tabelle 7). (53) Dabei war die Inzidenzdichte auf den universitären ITS um ein Vielfaches höher als in den Lehrkrankenhäusern, ohne dass der Unterschied statistische Signifikanz erreichte. (53) Auch in der Studie auf INABBRA-ITS stieg das relative Risiko einer erhöhten IC-Inzidenzdichte bei Lokalisation der ITS in Krankenhäusern bestimmter Größe und im Universitätsklinikum an, allerdings bestand in der multivariate Analyse keine Assoziation. Die optimale Größe einer ITS sind laut der aktuellen europäischen Empfehlungen zu Aufbau und Organisation von Intensivstationen acht bis zwölf Betten, allerdings weniger aus infektiologischen, als aus organisatorischen Gründen. (60) In dieser Studie in INABBRA liegt bereits das 25 %-Quartil der ITS-Größe bei 15 Betten, wobei im Fall der zwei großen universitären ITS jeweils zwei räumlich getrennte Einheiten zusammengefasst wurden. Ob auf größeren ITS, beispielsweise durch eine erhöhte Patientendichte, Übertragungswahrscheinlichkeit von Krankheitserregern oder Personalbelastung, das Risiko nosokomialer Infektionen und insbesondere Invasiver Candidiasis erhöht ist, ist in der Literatur nicht belegt. In dieser Studie ergab der Chi-Quadrat-Test Hinweise auf eine erhöhte IC-Inzidenzdichte auf größeren ITS, die die Assoziationsanalyse nicht bestätigte.

4.4.2 Patientenstruktur und Level of care

Risikofaktoren für eine erhöhte Candida-Sepsis-Inzidenz auf ITS wurden auch in der prospektiven multizentrischen Kohorten-Studie National epidemiology of mycoses survey untersucht. (11) Laut Blumberg *et al.* betrug die IC-Inzidenzdichte bei chirurgischen Patienten 1,22 pro 1000 Patiententage (INABBRA: 1,3), bei Patienten mit ARDS 1,55 (INABBRA: 2,2) und bei Patienten mit neuro-und kardiochirurgischen Eingriffen 0,28 und 0,79 pro 1000 Patiententage (INABBRA: 0,3 und 0,6) und war somit den Ergebnissen dieser Studie sehr ähnlich (Tabelle 7). (11) Klinisch

begründbar sind die Unterschiede im relativen Risiko mit Instrumentierungen wie zentralvenösen Katheter Anlagen, unter anderem zur parenteralen Ernährung, die bei Patienten auf der ARDS-Station in hohem Maße notwendig sind. Dagegen betreut die neurologisch/neurochirurgische ITS auch Patienten, die beispielsweise bei Zustand nach Schlagfall nur ein Basis Monitoring erhalten. Bei kardiochirurgischen Patienten sind Risikofaktoren wie gastrointestinale Perforationen oder Anastomosen-Insuffizienzen seltener. Dementsprechend überrascht das im Vergleich zu den gemischten INABBRA-ITS niedrigere relative Risiko für eine IC-Diagnose auf der viszeralchirurgischen ITS 6 in INABBRA. Zum einen wird angesichts der fehlenden Verfügbarkeit von Biopsaten und alternativer Diagnostik IC hier möglicherweise unterdiagnostiziert. Zum anderen mag die Vergleichsgruppe der gemischten ITS ebenfalls ein Patientenkollektiv mit abdominal chirurgischen Eingriffen bieten, da alle Stationen als anästhesiologisch geführte ITS in der Operativmedizin angesiedelt sind. Unterschiede in der IC-Inzidenzdichte erreichten bei den ITS, gruppiert nach Patientenstruktur, größtenteils Signifikanzniveau. Das Ergebnis bestätigt Grunderkrankungen als Einflussfaktoren, während sich die IC-Inzidenzdichte auf ITS unterschiedlicher Level of care als Parameter für die Krankheitsschwere der versorgten Patienten nicht signifikant unterschied. Eine Erklärung bietet das insgesamt hohe Level of care von drei und zwei auf allen Stationen.

4.4.3 ITS-Verweildauer

Blot *et al.* konzipierten eine retrospektive Studie auf einer 54-Betten-ITS mit chirurgischen, konservativen, kardiochirurgischen und Patienten mit Verbrennungsverletzungen in einem universitären Krankenhaus mit über 900 Betten (Tabelle 7). (16) Betrachtet man die 29.727 ITS-Fälle bei 54 Betten in 9 Jahren ergibt sich bei voller Auslastung annäherungsweise eine durchschnittliche ITS-VWD von $(54 \text{ Betten} * 365 \text{ Tage} * 9) / 29.727 = 6,0$. Bei 73 Candidämien betrug die Inzidenz 2,5 pro 1000 Patientenfälle und die IC-Inzidenzdichte annäherungsweise $73 \text{ Patienten} / (54 \text{ Betten} * 365 \text{ Tage} * 9) * 1000 = 0,41$ pro 1000 Patiententage und war somit circa halb so hoch wie auf den INABBRA-ITS bei 1,9 Tagen längerer Liegedauer. (16) Eine Erklärung bietet die große Bandbreite der ITS-VWD auf den INABBRA-ITS von 1,4 bis 7,0 Tage. Außerdem lässt die Bettenbelegungsdichte von über 100 % auf den drei universitären ITS, aber auch die hohe Auslastung von

0,86 % auf ITS 4, auf viele Kurzlieger schließen. Da die durchschnittliche VWD von 4,7 bis 7,0 Tagen auf ITS 1 bis 4 vergleichsweise hoch ist, wird ein anderer Teil der Patienten lange Liegezeiten und vermehrte Risikofaktoren für IC aufweisen. Allerdings liegen auch in den vergleichbaren Studien von Bougnoux *et al.* mit einer durchschnittliche ITS-VWD von 9,5 Tagen und einer IC-Inzidenzdichte von 0,6 pro 1000 Patiententage, sowie bei Nolla-Salas *et al.* und Leleu *et al.* mit ITS-VWDs von 8,3 und 8,8 Tagen und IC-Inzidenzdichten von 0,24 pro 1000 Patiententage niedrigere IC-Inzidenzdichten bei längerer durchschnittlicher VWD vor (Tabelle 7). (29, 54, 68) Die Frage nach der internationalen Vergleichbarkeit und der Anwendung bzw. Implementierung von strikten intensivstationären Aufnahme- und Entlasskriterien kann nicht beantwortet werden. In der Surveillance-Studie von Gastmeier *et al.* auf 223 ITS betrug die mittlere Liegedauer 3,3 Tage und erwies sich in der multivariablen Regressionsanalyse als signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenzdichte bakterieller und von Pilzen verursachter Blutstrominfektionen. (36) Eine Verlängerung der mittleren Liegedauer um einen Tag erhöhte die Inzidenzdichte aller Sepsis-Fälle um das 1,25-fache. (36) Ausgehend von dem Ergebnis der Studie in INABBRA folgt die Schlussfolgerung, dass ITS beim Vergleich der IC-Infektionsraten nach ITS-VWD stratifiziert werden sollten.

4.4.4 Arbeitsbelastung

Auf nur vier von 16 (26,7 %) der INABBRA-ITS lag die Patienten-pro-Pflege-Rate bei zwei und niedriger, auf den übrigen Stationen versorgte eine Pflegekraft mehr als zwei Patienten, wobei keine Pflegekraft bis zu drei Patienten versorgen musste. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine aktuelle Studie des Deutschen Instituts für Angewandte Pflegeforschung. (57, 78) Auf 535 befragten ITS war die Standard Patienten-pro-Pflege-Rate drei zu eins und bei beatmeten Patienten zwei zu eins. (57, 78) Dementsprechend wird der von der Deutschen Gesellschaft für Fachkrankenpflege und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin empfohlene Standard von eins zu eins bei kritisch Kranken (mit Beatmung) und eins zu zwei bei durchschnittlichem Betreuungsaufwand auf Intensivstationen nicht erreicht. (78) Allerdings gibt es laut aktueller Studienlage keine konstante Assoziation von Betreuungsverhältnis und Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen, sowie eine erhöhte Patienten-pro-Pflege-Rate in der vorliegenden Studie nicht mit einer erhöhten IC-Inzidenzdichte assoziiert war. Eine

Beobachtungsstudie von Stone *et al.* auf 51 ITS ergab 17 Pflegekraftstunden pro Patiententag mit einer Standardabweichung von 5,1, entsprechend einer Patienten-pro-Pflege-Rate von 1,4 (24 h/17 h), beziehungsweise von 1,1 und 2,0, die signifikant mit der Rate ZVK-assoziiertes Septitiden assoziiert war. (79) Demgegenüber konnte eine prospektive Multicenter-Studie auf vier konservativen und chirurgischen ITS mit einer durchschnittlichen Patienten-pro-Pflege-Rate von zwei (2,04 – 1,72) keine Assoziation mit der Rate ZVK-assoziiertes Septitiden feststellen. (80) Allerdings war die Rate ZVK-assoziiertes Septitiden signifikant erhöht, wenn mehr als 60 % der Pflege von Leasing Kräften geleistet wurde. (80) Coopersmith *et al.* konnten durch eine Intervention zum pflegerischen Umgang mit ZVKs auf einer chirurgischen ITS die Rate primärer Septitiden erheblich reduzieren und den Anteil von *Candida spp.* als Erreger von zwölf Prozent auf null senken, während die Patienten-pro-Pflege-Rate unverändert bei zwei zu eins blieb. (81) In einer Studie von Schwab *et al.* auf 182 ITS, die an KISS teilnehmen, war weder die Patienten-pro-Pflege-Rate noch die Bettenbelegungsdichte mit einer erhöhten BSI-Rate assoziiert. (82) Der Median der Bettenbelegungsdichte war wie auf den INABBRA-ITS 0,8. (82) Schwab *et al.* konstatierten, dass in Monaten mit einer Bettenbelegungsdichte von über 75 % die Inzidenz ZVK-assoziiertes Infektionen signifikant niedriger war. Die Autoren argumentieren, dass sehr hohe Bettenbelegungsdichten insbesondere von über 100 % durch Patienten zustande kommen, die nur einige Stunden auf der ITS verbringen, beispielsweise zwischen OP und Normalstation. In dieser kurzen Zeitspanne träten keine nosokomialen Infektionen auf. Konträr dazu war in der vorliegenden Studie das relative Risiko einer Invasiven Candidiasis insbesondere auf den ITS mit einer Bettenbelegungsdichte über dem 75%-Quartil signifikant höher. Es handelt sich dabei um die drei universitären ITS, deren ITS-VWD und Patienten-pro-Pflege-Rate ebenfalls im oberen Bereich liegt. Bei dieser Konstellation aus schwerkranken Patienten mit langen Liegezeiten und Kurzliegern mit hohem organisatorischem Aufwand bei einer vergleichsweise dünnen Personaldecke lässt sich eine hohe Arbeitsbelastung vermuten. Allerdings war die ITS-Verweildauer in der vorliegenden Studie der einzige Parameter, der in der multivariaten Analyse signifikant mit einer erhöhten IC Infektionsdichte assoziiert war, so dass sich auf der Basis der vorliegenden Daten ebenfalls keinen klareren Zusammenhang zwischen der Infektionsrate und der Personalstärken herstellen lässt.

4.5 Methodenkritik und Limitationen

Wichtige Limitationen der vorliegenden Studie sind auf die Wahl der Studienpopulation und des Studiendesigns zurückzuführen. Die befragten ITS sind Teil eines Netzwerkes für Forschung und Weiterbildung, so dass die Ergebnisse möglicherweise nicht repräsentativ für die Region Berlin und Brandenburg sind. Innerhalb des Netzwerkes kann die Teilnahmebereitschaft auf eine höhere IC-Inzidenzdichte zurückzuführen sein. Eine klassische intermediate care unit (IMCU) ist bei diesen anästhesiologisch geführten ITS nicht vertreten, so dass die Ergebnisse nicht auf IMCUs übertragbar sind. Des Weiteren basieren die Ergebnisse zu Infektionsraten auf einer retrospektiven Erhebung und nicht sicher überprüfbar Angaben aus den jeweiligen Klinikleitungen. ICD-10 Codes decken nicht das ganze Spektrum Invasiver Kandidosen ab und Kodierfehler sind nicht ausgeschlossen. Bezüglich der Diagnostik wurde nicht erhoben, welches BK-System auf der jeweiligen ITS genutzt wird, wie beispielsweise Bactec, BacT/Alert und spezielle Blutkulturen zum Pilznachweis, ob generell zwei BK-Paare abgenommen und wie lange BKs inkubiert werden. All diese Faktoren können die festgestellten IC-Inzidenzdichten beeinflusst haben.

Candida Species und Resistenzen wurden nicht erfasst, wobei diese Informationen für die Therapieentscheidung essentiell und von epidemiologischer Bedeutung sind, auch unter Aspekten der Hygiene. Beispielsweise kommt *Candida parapsilosis* bei ZVK-assoziierten Septitiden und Candida-Ausbrüchen häufiger vor als bei Candidämien sonstiger Genese. (3, 14) Zur Sensitivität von Biopsaten ist keine Aussage möglich, da in den Kliniken nicht bekannt ist, wie viele Biopsate insgesamt abgenommen wurden und wie viele davon positiv waren. Ebenso liegt keine Information vor, ob Patienten mit histopathologischen Candida-Nachweis auch positive Blutkulturen boten. Bezüglich der BK-Nachweisrate ist nicht bekannt, wie hoch der Anteil der kontaminierten BKs war, wobei diese Einschränkung nicht für *Candida* spp. in der BK gilt, da diese immer als Pathogen gewertet werden sollten. (33)

Klinische Daten der ITS-Patienten, wie Vorerkrankungen, stattgehabte Operationen, Gefäßzugänge und Antiinfektiva Vorbehandlung, wurden nicht erhoben und konnten dementsprechend in der Assoziationsanalyse von BK-Frequenz und IC-Inzidenzdichte nicht berücksichtigt werden. Letztendlich konnten nur 15 ITS die

erforderlichen Daten erheben, so dass der fehlende Zusammenhang zwischen BK-Frequenz und IC-Inzidenzdichte möglicherweise auf eine zu geringe Fallzahl zurückzuführen ist, auch wenn 20.901 Patientenfälle in die Untersuchung eingeschlossen wurden.

Hervorzuheben ist, dass die vorgestellte Studie auf anästhesiologisch geführten ITS derselben Region durchgeführt wurde. ICD-10 Codes sollten die IC-Häufigkeit realistisch abbilden, da sie erlösrelevant sind. Relevante potentiell mit der IC-Inzidenzdichte assoziierte Strukturparameter wurden erfasst und in der Assoziationsanalyse von BK-Frequenz und IC-Inzidenzdichte berücksichtigt.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Multicenter-Studie auf deutschen ITS in Berlin und Brandenburg ergab eine relevante IC-Inzidenzdichte, vergleichbar mit verschiedenen US-amerikanischen und europäischen Mono- und Multicenter-Studien. Die häufigste Form Invasiver Candidiasis war die Candidämie und die wichtigste Nachweismethode die Blutkultur. Die BK-Frequenz variierte auf den teilnehmenden ITS erheblich, war aber nicht signifikant mit der IC-Inzidenzdichte assoziiert und kann unterschiedliche IC-Inzidenzdichten auf Intensivstationen nicht ausreichend erklären. Außer Candidämien wurden einige wenige IC-Fälle diagnostiziert und dokumentiert, wobei hierzu erforderliche Biopsatentnahmen und alternative Diagnostiken im Sinne von Mannan- und Anti-Mannan-Tests, BDG-Nachweis und PCR wenig zum Einsatz kamen. Es ist zu vermuten, dass die Diagnose Invasive Candidiasis auf chirurgisch-konservativen ITS unzureichend gestellt wird und mit einer einfachen Erhöhung der Blutkulturrate nicht verbessert werden kann.

Blutkulturen sind essentieller Bestandteil der Diagnose, aber auch bei adäquater Abnahmefrequenz bei Risikopatienten mit tiefen Kandidosen z. B. des Abdomens nicht ausreichend. (38) Die Möglichkeit histopathologischer Nachweise sollte insbesondere in der operativen Intensivmedizin genutzt werden. (33) Die Anwendung alternativer Diagnostiken wie Mannan-Anti-Mannan-Test und BDG-Nachweis wird von aktuellen Leitlinien empfohlen, selbst wenn sie Grenzen haben, wie eine mangelnde Spezifität im Falle des BDG-Nachweises. (33, 38) Angesichts einer BK-Sensitivität, die wahrscheinlich bei circa 50 % liegt, ist die Verbesserung der Diagnostik mittels neuer Verfahren erforderlich. (38) Eine Nachweismethode mit

hoher Spezifität könnte die Implementierung einer überlebenswichtigen, aber kostenintensiven kalkulierten Antimykotika-Therapie bei Verdachtsdiagnose IC unterstützen, da sie eine kurzfristige Deeskalation oder Beendigung der Therapie ermöglicht. Alternative diagnostische Methoden insbesondere in der nicht-hämatonkologischen Intensivmedizin zu validieren und in der klinischen Praxis zu etablieren, beispielsweise im Rahmen eines Algorithmus, könnte Gegenstand zukünftiger Projekt derjenigen INABBRA-ITS sein, die bereits über alternative Diagnostik verfügen. Eine prospektive Studie mit höherer Fallzahl sollte die Rolle der BK-Frequenz bezüglich der IC-Inzidenzdichte überprüfen und andere Zielgrößen wie eine frühzeitige Diagnose, Therapiebeginn und Mortalität in Erwägung ziehen.

Die teilnehmenden INABBRA-ITS unterschieden sich erheblich in Strukturmerkmalen wie der Lokalisation in Krankenhäusern verschiedener Größe und universitären und nicht-universitären Kliniken, dem Level of care und der Patientenstruktur der ITS, sowie der Personaldichte, die potentiell auf die IC-Inzidenzdichte Einfluss nehmen können, und repräsentieren ein breites Krankenhausspektrum. Hierbei erwies sich die ITS-Verweildauer als einziger unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte IC-Inzidenzdichte mit der Einschränkung, dass in dieser Studie hauptsächlich *Candida*-Septitiden erfasst wurden.

Gerade bei langliegenden *Candida* kolonisierten ITS-Patienten mit Störungen der Barriere-Funktion der Haut- und Schleimhaut und geschwächtem Immunsystem spielen Hygienemaßnahmen wie strenge Händedesinfektion eine wichtige Rolle. Die Patienten-pro-Pflege-Raten entsprachen auf allen teilnehmenden INABBRA-ITS dem aktuell vorherrschenden Standard in Deutschland und wiesen keine bedeutenden Unterschiede auf. Zukünftige Studien sollten die Bettenbelegungsdichte und Patienten-VWD für eine sichere Abbildung der Arbeitsbelastung als Risiko für eine mangelhafte Hygienehaltung und erhöhte IC-Inzidenzdichte miteinbeziehen und auch edukative Interventionen beispielsweise zur Händedesinfektion und zum Umgang mit ZVKs berücksichtigen. Mit der Einschränkung, dass ein großer Teil invasiver Kandidosen endogen bedingt und durch Hygienemaßnahmen nur teilweise zu verhindern sind, folgt aus dem Ergebnis der vorliegenden Studie, dass die Patienten-pro-Pflege-Rate allein keine adäquate Bemessungsgrundlage für die Pflegepersonalausstattung sein kann.

Eine weitere wichtige Maßnahme zur IC-Prävention ist die Etablierung eines Berichtwesens. Die IC stellt auf anästhesiologisch geführten gemischten und spezialisierten ITS in INABBRA ein relevantes Problem dar. Dementsprechend sollten Forderungen des Infektionsschutzgesetzes nach risikoadjustierter Anwendung von Surveillance-Maßnahmen umgesetzt werden. Denkbare Parameter zur systematischen Erfassung sind die Candidämie-Inzidenzdichte, BK-Frequenz und die Rate abgenommener Biopsate pro 1000 Patiententage, beispielsweise bezogen auf die Inzidenzdichte codierter Fälle intraabdomineller Perforationen, unter Einbeziehung der durchschnittlichen ITS-VWD. Die Einhaltung von Standards zur Blutkulturabnahme sowie zur Fokussanierung ist dabei zu berücksichtigen. Zur Schaffung und Validierung geeigneter Größen sind zukünftige Studien notwendig. ICD-10 Codes bilden das Spektrum Invasiver Candidiasis nur teilweise ab und sollten ergänzt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995;274(8):639-44.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 302. United States 2009. p. 2323-9.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 3. United States 2003. p. 685-702.
4. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. Crit Care. 2008;12(1):204.
5. Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schafer H, Meyer N, Kalmar P, Thulig P, Muller J, Lode H. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med. 1997;23(3):317-25.
6. Garbino J, Pichard C, Pichna P, Pittet D, Lew D, Romand JJ. Impact of enteral versus parenteral nutrition on the incidence of fungal infections: a retrospective study in ICU patients on mechanical ventilation with selective digestive decontamination. Clin Nutr. 23. Scotland: 2003 Elsevier Ltd.; 2004. p. 705-10.
7. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 21. United States 2000. p. 510-5.
8. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, Latta R, Giglio M, Dalfino L, Bruno F, Puntillo F I. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). Infection. 2013;41(3):645-53.
9. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, United States Department of Health and Human Services, Homepage Atlanta, Georgia, U.S.A, 2013 (Accessed February 1, 2014, at <http://www.cdc.gov/>.)
10. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O, Group AS. 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.
11. 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.

12. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, Pfaller M, Edwards JE, Jr., Jarvis W, Dawson J, Wenzel RP. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis*. 1999;29(2):253-8.
13. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(24).
14. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, Cavanna C, Marino G, Morero S, Ossi C, Delvecchio G, Passera M, Cusumano V, David A, Bonaccorso G, Corona A, Favaro M, Vismara C, Garau MG, Falchi S. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses*. 2012;55(1):73-9.
15. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 106. United States 2008. p. 523-9, table of contents.
16. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med*. 113. United States 2002. p. 480-5.
17. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, Gastmeier P, Schmit JC, Valinteliene R, Fabry J. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect*. 2007;65 Suppl 2:171-3.
18. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 34. United States 2006. p. 344-53.
19. 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*. 39. United States 2004. p. 309-17.
20. Krankenhaushygiene/Institutionen und Maßnahmen, Robert Koch-Institut, Homepage Bundesministerium für Gesundheit, Berlin, 2014 (Accessed March 22, 2015, at <http://www.bmg.bund.de/praevention/krankenhausinfektionen/institutionen-und-massnahmen.html>.)
21. Gesetz zur Änderung des Infektionsschutzgesetzes und weiterer Gesetze passiert Bundesrat, Homepage Bundesministerium für Gesundheit, Berlin, 2011 (Accessed March 23, 2015, at <http://www.bmg.bund.de/presse/pressemitteilungen/2011-03/infektionsschutzgesetz.html>.)
22. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985;121(2):182-205.
23. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, et al. Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect*. 64. England 2006. p. 16-22.

24. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Ruden H, Gastmeier P. Reducing central venous catheter-associated primary bloodstream infections in intensive care units is possible: data from the German nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 24. United States 2003. p. 501-5.
25. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Zuschneid I, Brandt C, Dettenkofer M, Chaberny F, Ruden H, Geffers C. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect.* 70 Suppl 1. England 2008. p. 11-6.
26. Gaynes R, Richards C, Edwards J, Emori TG, Horan T, Alonso-Echanove J, Fridkin S, Lawton R, Peavy G, Tolson J. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):295-8.
27. Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System: ITS, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Berlin, 2014 (Accessed March 28, 2015, at [http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/.](http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/its-kiss/))
28. Gullo A. Invasive fungal infections: the challenge continues. *Drugs.* 69 Suppl 1. New Zealand 2009. p. 65-73.
29. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P, Torres-Rodriguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997;23(1):23-30.
30. 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.* 43. United States 2006. p. 25-31.
31. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(9):3640-5.
32. 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.
33. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikian-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. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 7:9-18.
34. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2):165-228.
35. Hansen S, Schwab F, Behnke M, Carsaw H, Heczko P, Klavs I, Lyytikäinen O, Palomar M, Riesenfeld Orn I, Savey A, Szilagyi E, Valinteliene R, Fabry J, Gastmeier P. National influences on catheter-associated bloodstream infection rates: practices among national surveillance networks participating in the European HELICS project. *J Hosp Infect.* 71. England 2009. p. 66-73.

36. Gastmeier P, Schwab F, Behnke M, Geffers C. [Less blood culture samples: less infections?]. *Anaesthetist*. 2011; 60(10):902-7.
37. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA*. 2012; 308(5):502-11.
38. 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*. 56. United States 2013. p. 1284-92.
39. Jones JM. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Microbiol Rev*. 1990; 3(1):32-45.
40. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007; 45(11):3546-8.
41. 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.
42. Perfect JR. Fungal diagnosis: how do we do it and can we do better? *Curr Med Res Opin*. 2013; 29 Suppl 4:3-11.
43. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med*. 1988; 108(1):88-100.
44. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, Drenck NE, Christensen JJ, Johansen H. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(9):3300-8.
45. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1->3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(11):1650-9.
46. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(2):665-70.
47. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, Shields RM, Cheng S, Mitsani D, Vadnerkar A, Silveira FP, Kleiboeker SB, Clancy CJ. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 54. United States 2012. p. 1240-8.
48. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(2):532-8.
49. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of

- Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 7:19-37.
50. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R, Saavedra P, Palomar M, Group ES. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(3):233-42.
51. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(2):e17-24.
52. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991; 91(3B):86S-9S.
53. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Tauber MG, Pittet D. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 38. United States 2004. p. 311-20.
54. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008; 34(2):292-9.
55. McGahan M, Kucharski G, Coyer F. Nurse staffing levels and the incidence of mortality and morbidity in the adult intensive care unit: a literature review. *Aust Crit Care.* 25. Australia: 2012 Australian College of Critical Care Nurses Ltd. Published by Elsevier Ltd; 2012. p. 64-77.
56. Penoyer DA. Nurse staffing and patient outcomes in critical care: a concise review. *Crit Care Med.* 2010; 38(7):1521-8; quiz 9.
57. *Pflegethermometer 2012*, Deutsches Institut für angewandte Pflegeforschung e.V., Cologne, 2012 (Accessed October 30, 2015, at <http://www.dip.de/materialien/berichte-dokumente/>.)
58. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, Rebesco B, Bobbio Pallavicini F, Icardi G, Viscoli C. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 64. England 2009. p. 625-9.
59. Mindestpersonalbemessung in der Krankenhauspflege ist umstritten, *Deutsches Ärzteblatt*, Berlin, 2013 (Accessed March 29, 2015, at <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/54766/Mindestpersonalbemessung-in-der-Krankenhauspflege-ist-umstritten> Februar%202014 <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/57456/Krankenhaeuser-mit-viel-Pflegepersonal-sollen-mehr-Geld-bekommen>.)
60. Valentin A, Ferdinande P. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med.* 2011; 37(10):1575-87.

61. Homepage Innovationsallianz Berlin Brandenburg, Wulf M, Balzer F, Berlin, 2012 (Accessed October 30, 2015, at <http://www.anaesthesieintensivmedizin-charite.de/inabbr/>.)
62. Robert Koch-Institut: Glossar, Bundesverwaltungsamt – Bundesstelle für Informationstechnik, Berlin, 2014 (Accessed October 30, 2015, at http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/glossar_node.html.)
63. ICD-10-GM Version 2013, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information [German Institute for Medical Documentation and Information] (Accessed February 23, 2014, at <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm>.)
64. Datenlieferung gemäß § 21 Krankenhausentgeltgesetz [Data Transmission pursuant to the Hospital Reimbursement Act], Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus [German Institute for the Hospital Remuneration System] (InEK), Siegburg, 2012 (Accessed February 23, 2014, at http://www.g-drg.de/cms/Datenlieferung_gem._21_KHEntgG.)
65. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(1):133-63.
66. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM, Perry JD, Sullivan DJ, Wilson JA. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect.* 54. England 2003. p. 18-24.
67. Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon MA, Leon C. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses.* 50. Germany 2007. p. 302-10.
68. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care.* 2002; 17(3):168-75.
69. Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, Gow NA, Jones BL. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol.* 2007; 56(Pt 8):1066-75.
70. Auswertungen im Rahmen der Begleitforschung für das Datenjahr 2008 [Analysis for the data year 2008 in the frame of accompanying research], Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus [German Institute for the Hospital Remuneration System] (InEK), Siegburg, 2010 (Accessed April 8, 2015, <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/2571>.)
71. 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.* 17. France: 2010 The Authors. *Clinical Microbiology and Infection* 2010 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.; 2011. p. 1061-7.
72. Laupland KB, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Dool JS, Zygun DA, et al. Bloodstream infection-associated sepsis and septic shock in critically ill adults: a population-based study. *Infection.* 2004; 32(2):59-64.

73. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995; 273(2):117-23.
74. Schwenger KJ, Gist A, Durbin CG. Can bacteremia be predicted in surgical intensive care unit patients? *Intensive Care Med*. 1994;20(6):425-30.
75. Darby JM, Linden P, Pasculle W, Saul M. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997;25(6):989-94.
76. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788-802.
77. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest*. 2002;122(5):1727-36.
78. Isfort M. [Influence of personnel staffing on patient care and nursing in German intensive care units. Descriptive study on aspects of patient safety and stress indicators of nursing]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2013;108(1):71-7.
79. Stone PW, Mooney-Kane C, Larson EL, Horan T, Glance LG, Zwanziger J, et al. Nurse working conditions and patient safety outcomes. *Med Care*. 45. United States 2007. p. 571-8.
80. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards MJ, Brennan P, Venezia RA, Keen J, et al. Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 24. United States 2003. p. 916-25.
81. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, Ward MR, Corcoran RM, Schallom ME, et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30(1):59-64.
82. Schwab F, Meyer E, Geffers C, Gastmeier P. Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse:ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect*. 80. England: 2011 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd; 2012. p. 133-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Almut Hundt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Häufigkeit Invasiver Candidiasis auf Intensivstationen in Berlin und Brandenburg unter besonderer Berücksichtigung der Blutkultur-Frequenz“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Ort, Datum

Almut Hundt

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation 1:

Autoren: Almut Roedern, Andreas Rothbart, Barbara Graf, Irit Nachtigall, Stefan Barthel, Andrey Tamarkin, Claudia Spies, Matthes Seeling, Willehad Boemke, Maria Deja; Titel: Invasive candidiasis on German ICUs in INABBRA: Infection management and frequency of blood cultures; Posterpräsentation auf dem European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013, Berlin.

Publikation 2:

Autoren: Almut Roedern, Andreas Rothbart, Barbara Graf, Andrey Tamarkin, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia Spies, M. Deja; Titel: Bettenbelegungsdichte korreliert mit der Inzidenz der invasiven Candidiasis; Posterpräsentation auf dem Deutschen Anästhesiecongress 2014, Dresden.

Danksagung

Als erstes möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Maria Deja danken, die das Thema meiner Doktorarbeit gestellt hat. Ich bedanke mich für die Unterstützung über die gesamte Zeit der Planung, der Datenerhebung und -auswertung, sowie der Verfassung von Postern und Monographie. Insbesondere möchte ich mich für die vielen intensiven Stunden des gemeinsamen Nachdenkens bedanken, die mir sehr hilfreich und eine große Motivation waren.

Ebenso möchte ich meinen Dank an Frau Prof. Dr. Claudia Spies richten, die die Durchführung dieser Arbeit in ihrer Abteilung und im Rahmen der Innovationsallianz Berlin Brandenburg ermöglicht hat. Ich bedanke mich bei allen Initiatoren, Organisatoren und den Kliniken für Anästhesie und Intensivmedizin der Innovationsallianz Berlin Brandenburgs, die zu diesem gemeinsamen Forschungsprojekt beigetragen haben.

Innerhalb der Arbeitsgruppe gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. Andreas Rothbart, meinem Betreuer, sowie Frau PD Dr. Irit Nachtigall und Herrn Dr. Sascha Tafelski, für die freundliche Aufnahme und all die Antworten auf meine Fragen. Auch Herr Robert Powollik und Herr Dr. Stefan Angermair hatten immer ein offenes Ohr für mich.

Für die statistische Beratung und Ausführung der Analysen danke ich Herrn Prof. Klaus-Dieter Wernecke.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und vor allem meinem Mann, die mich unterstützten, Korrektur lasen und sich nicht zuletzt stets vorsichtig nach dem Fortschritt der Arbeit erkundigten.