

Alexander Gorges

Dr. med.

Infekt-Parameter und *Candida*-Antikörper nicht-neutropenischer Patienten mit Candidämie und Bakteriämie

Promotionsfach: Infektiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Reinhard Kappe

Hintergrund. Die frühe klinische Unterscheidung zwischen Fieber bakterieller und mykotischer Ursache ist schwierig, jedoch entscheidend für die rechtzeitige korrekte Therapie und eine erhöhte Überlebensrate bei Candidämien.

Methoden. Von 2006 bis 2010 wurden an einem Krankenhaus mit überregionaler Versorgung (Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH) Blutkulturen von 9299 Patienten untersucht (Bact-Alert, Biomerieux, Nürtingen, Deutschland). Retrospektiv analysiert wurden Subgruppen von 25 Candidämie-Episoden und 20 Bakteriämie-Fällen in febrilen nicht-neutropenischen Patienten. Experimentell nachuntersucht wurden 179 bei minus 20°C asservierte Serumproben, die vor, zu Beginn und nach Fieberanstieg (Tag 0) entnommen worden waren, auf C-reaktives Protein (CRP, Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland), Procalcitonin (PCT, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland), Interleukin-6 (IL-6, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA), Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP, Siemens, wie IL-6) und Anti-*Candida*-IgA, -IgG und -IgM-Antikörper (C-IgA, C-IgG und C-IgM, VIRION, Würzburg, Deutschland).

Resultate. Aus 22,1 % (2053/9299) der Blutkultur-Paare wurden Mikroorganismen isoliert - überwiegend Bakterien (97,8 %) und selten *Candida spp.* (2,2 %, 45/2053), wobei *Candida albicans* 53,3 %, *Candida glabrata* 20,0 %, *Candida parapsilosis* 15,6 %, *Candida tropicalis* 4,4 %, *Candida lusitanae* 4,4 % und *Candida guilliermondii* 2,2 % ausmachten. Die Blutkulturen mit Bakterien signalisierten durchschnittlich 1,5 Tage nach Beimpfung positiv, diejenigen mit Hefen nach 1,9 Tagen ($p = 0,16$).

Es gab weitere logistisch bedingte Verzögerungen bis zur ersten Gabe eines wirksamen Antimykotikums. Candidämie-Patienten benötigten länger Intensivpflege

(16,6 vs. 4,4 d, $p = 0,02$) und hatten eine höhere Mortalität (40 vs. 5 %, $p = 0,007$) als Bakteriämie-Patienten. Während neun von 19 der Candidämie-Patienten unter einer antimykotischen Monotherapie durch Fluconazol oder Caspofungin verstarben, überlebten vier von fünf Candidämie-Patienten, die mit der Kombinations-Therapie von Fluconazol plus Caspofungin behandelt wurden. Alter ($p = 0,51$), Geschlecht ($p = 0,97$) und Grunderkrankungen ($p = 0,76$) stimmten bei beiden Gruppen überein. Die Gesamt-Hospitalzeit war bei den Candidämien nicht signifikant länger ($p = 0,09$). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Fieberbeginn hatten Candidämie-Patienten ein signifikant niedrigeres PCT-Level (1,8 vs. 11,2 ng/ml, $p = 0,02$) sowie einen signifikant höheren Anti-*Candida*-IgM-Wert (37,7 vs. 8,8 U/ml, $p = 0,02$) und Anti-*Candida*-IgG-Wert (229,5 vs. 49 U/ml, $p = 0,04$). Beide Gruppen hatten ähnlich stark erhöhte mittlere Körpertemperaturen (38,5 und 38,8 °C, $p = 0,28$), Leukozyten-Zahlen (13,8 und 15,1 Gpt/L, $p = 0,64$) sowie CRP- (179 und 157 mg/ml, $p = 0,43$), IL-6- (394 und 550 pg/ml, $p = 0,56$) und LBP-Werte (28,4 und 28,8 ng/ml, $p = 0,93$). Der Anti-*Candida*-IgA-Wert war ähnlich normal bei beiden Gruppen. Außerdem stieg bei den Candidämie-Patienten zwei bis fünf Tage nach Fieberbeginn das Anti-*Candida*-IgM-Level signifikant stärker an als bei den Bakteriämien ($p = 0,04$) und erreichte höhere Maximalwerte ($p = 0,02$). Von allen in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen hatte die Kombination von PCT ($< 5,5$ ng/ml), Anti-*Candida*-IgG (> 100 U/ml) und Anti-*Candida*-IgM (> 80 U/ml) mit 98,4 % die höchste Diagnostische Effizienz.

Schlussfolgerung. Zu Fieberbeginn hatten Candidämie-Patienten signifikant niedrigere PCT- und höhere Anti-*Candida*-IgM- und Anti-*Candida*-IgG-Spiegel als Bakteriämie-Patienten. Körpertemperatur, Leukozyten-, CRP-, IL-6- und LBP-Werte waren in beiden nicht-neutropenischen Patientengruppen ähnlich stark erhöht. Anti-*Candida*-IgA war anfangs in beiden Gruppen normwertig. Die Anti-*Candida*-IgM-Werte stiegen von Tag zwei bis Tag fünf bei Candidämien signifikant stärker und höher an als bei Bakteriämien.

Doktoranden-Empfehlung (A. Gorges). Bei nicht-neutropenischen Risiko-Patienten mit Fieber unklarer Genese empfehle ich zusätzlich zur Blutkultur-Diagnostik auch die Bestimmung des PCT-Wertes, sowie der Anti-*Candida*-IgG- und Anti-*Candida*-IgM-Werte. Ich befürworte die Antimykotika-Gabe bei PCT-Werten von unter 5,5 ng/ml in Kombination mit Anti-*Candida*-IgG-Werten über 100 U/ml und Anti-*Candida*-IgM-Werten über 80 U/ml.