

Solveig Streitzig
Dr. med. dent.

Retrospektive Evaluation antimykotischer Chemotherapie bei *Candida*-besiedelten Langzeit-Intensivpatienten

Geboren am 26.04.1969 in Gießen
Reifeprüfung am 15.06.1988 in Gießen
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1988 bis SS 1994
Zahnärztliche Vorprüfung am 26.09.1991 an der Universität Heidelberg
Zahnärztliches Staatsexamen am 24.08.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Kappe

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Effektivität und der Nebenwirkungen von antimykotischer Chemotherapie bei *Candida*-besiedelten Langzeit-Intensivpatienten. Die Kriterien zur Indikation einer antimykotischen Chemotherapie sollten durch retrospektive Analyse klinischer Parameter herausgearbeitet werden. Die Prävalenz von Anti-*Candida*-Antikörpern sollte mittels Western-Blot-Analyse ermittelt werden.

Von 364 Patienten der Anästhesiologischen Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg erfüllten 73 Patienten die geforderten Einschlusskriterien (Langlieger, Entzündungs-Parameter, Erhöhung kommerzieller mykoserologischer Testdiagnostika für *Candida*). Diese wurden in drei Gruppen unterteilt: (1) ohne antimykotische Chemotherapie (n= 34), (2) mit Fluconazol-Therapie (n=35) und (3) mit der Kombinations-Therapie aus Amphotericin B/Flucytosin (n=4). Diese Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Schwerebild der Erkrankung und Mortalität auf. Bei keinem der 73 Patienten lag nach Prüfung der Goldstandardkriterien (Histologie, Blutkultur, Isolierung aus sterilen Kompartimenten) eine gesicherte invasive Candidose vor. Retrospektiv ließen sich folgende Kriterien für die Indikation einer antimykotischen Chemotherapie ermitteln: Nachweis von Sproßpilzen aus primär unsterilen Kompartimenten (Chi-Quadrat-Test 0,05), verlängerte Beatmungs- und Liegedauer (P-Werte 0,0004). Unspezifische klinische Entzündungszeichen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Eine Beeinflussung der Therapie-Entscheidung durch ihren Verlauf ließ sich weder bestätigen noch ausschließen. Der Einfluß der Ergebnisse kommerzieller mykoserologischer Testkits auf die Indikation muß anhand der vorliegenden Ergebnisse als gering eingestuft werden.

Wirkungen und Nebenwirkungen antimykotischer Chemotherapie wurden durch Vergleich klinischer Parameter und Laborparameter nach der Therapie mit den Parametern der Patienten ohne Therapie ermittelt. Unter Fluconazol-Therapie wurde eine Verminderung sowohl der Leukozyten (P-Wert 0,003) als auch des C-reaktiven Proteins (P-Wert 0,001) festgestellt. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch aufgrund des kombinierten Einsatzes der antimykotischen Chemotherapie mit einem Antibiotikum der Eskalationstherapie damit nicht herzustellen.

Bei den 4 mit der Kombinations-Therapie behandelten Patienten wurde eine toxische Erhöhung mit über 30 % für die γ Gt und die GPT nach Therapie-Ende ermittelt. Bei 59,3 % (32/54) der Patienten wurden durch die systemische antimykotische Chemotherapie und/oder SDD-Prophylaxe die Sproßpilze eradiziert. Klinisch profitierten diese Patienten jedoch nicht von der antimykotischen Chemotherapie; die Schwere des Krankheitsbildes (APACHE-II-Score) blieb unverändert.

Die Bedeutung spezifischer Anti-*Candida*-Antikörper sollte durch die Korrelation spezifischer Reaktionen im Western-Blot-Verfahren mit diversen klinischen Parametern

herausgearbeitet werden. Insgesamt wurden 198 Serumproben mittels Western-Blot auf IgG- und IgM-Antikörper gegen 30 verschiedene Proteinantigene untersucht. Sechs der 30 Antigene wurden dabei näher betrachtet und ausgewertet: das 54, 49, 47, 36, 29 und 15 kDa-Antigen. Zwischen den Therapie-Gruppen zeigten sich bei der Anti-*Candida*-Immunantwort folgende Unterschiede: Ohne antimykotische Chemotherapie lag eine vermehrte Antikörper-Bildung gegen das 54 kDa-Antigen (Chi-Quadrat-Test 0,05) und eine vermehrte Titerbewegung gegen das 15 kDa-Antigen (Chi-Quadrat-Test 0,01) vor. Mit Fluconazol-Therapie lagen vermehrte Titerbewegungen gegen das 47 kDa-Antigen vor (Chi-Quadrat-Test 0,05). Die Korrelation klinischer Parameter mit spezifischen Anti-*Candida*-Antikörpern ergab eine vermehrte Bildung des Anti-*Candida*-Antikörpers gegen das 47 kDa-Antigen bei älteren Patienten (P-Wert 0,02). Patienten mit kürzerer Liegedauer bildeten häufiger Anti-*Candida*-Antikörper gegen das 15 kDa-Antigen (P-Wert 0,04) und nachfolgend verstorbene Patienten bildeten vermehrt Anti-*Candida*-Antikörper gegen das 54 kDa-Antigen (Chi-Quadrat-Test 0,001). Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen waren Reaktionen auf das 47 kDa-Antigen und das 29 kDa-Antigen weit verbreitet (77 bzw. 42 %), und die Antikörper-Bildung gegen das 47 kDa-Antigen war altersabhängig, womit beide Antigene als ungeeignet für die Diagnose einer Candidose erscheinen.

Eine partielle Eradikation von Pilzen unter antimykotischer Chemotherapie wurde nachgewiesen. Eine Beeinflussung der Schwere des Krankheitsbildes und der Mortalität wurde jedoch nicht festgestellt. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist der breite Einsatz der antimykotischer Chemotherapie bei *Candida*-besiedelten chirurgischen Intensivpatienten kritisch zu hinterfragen.