

Annette Sophie Sigl  
Dr. med.

## **Mykotische Infektionen im Rahmen der Sepsis-induzierten Immunsuppression**

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie  
Doktorvater: (apl.) Prof. Dr. med. Stefan Hofer, MHBA

Pilze sind im Klinikalltag allgegenwärtig, sei es als Kommensalen auf Haut und Schleimhaut oder als potentielle Infektionsquelle, welche auch ungewollt durch Krankenhauspersonal übertragen kann. Die zunehmende Anzahl an alten und immunsupprimierten sowie intensivpflichtigen Patienten bietet Pilzen optimale Ausbreitungsvoraussetzungen. Besonders *Candida* spp. können zunehmend als Ursache eines septischen Schocks identifiziert werden. Die Diagnose einer fungalen Infektion stellt für den Arzt jedoch immer noch eine Herausforderung dar, unter anderem weil es an spezifischen Markern zur Diagnose der Pilzinfektion mangelt und weil eine invasive Mykose häufig mit unspezifischen Symptomen assoziiert ist. Einzig die auf Verdacht eingeleitete empirische Therapie scheint die hohe Mortalität einer invasiven Pilzinfektion senken zu können. Gleichzeitig kann eine falsche oder unnötige Therapie zu zunehmenden Resistenzen beim Pathogen und zu unerwünschten Wirkungen beim Patienten führen.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, ein Gefährdungsprofil des septischen Patienten bezüglich einer fungalen Infektion zu erstellen und die Relevanz der invasiven Pilzinfektion bei Sepsis im klinischen Alltag zu überprüfen. Zudem wurden verschiedene Biomarker ( $\beta$ -D-Glukan, Interleukin 17A, Midregional-proAdrenomedullin) und ein klinischer Score (Candida Score nach Leon) auf ihre diagnostische Qualität hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Infektion und Kolonisation evaluiert. Es wurden insgesamt 50 Patienten im septischen Schock auf das Auftreten, die Risikofaktoren und die Komplikationen einer invasiven Pilzinfektion untersucht. Zur Unterscheidung zwischen Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion, kolonisierten Patienten und Patienten ohne jeglichen Pilznachweis wurden etablierte mikrobiologische Untersuchungsmethoden herangezogen. Aus Anamnesedaten und dem Krankheitsverlauf wurden Risikofaktoren und typische Komplikationen ermittelt. Zudem erfolgte ein immunologisches Monitoring durch die Bestimmung relevanter Zytokine mittels Durchflusszytometrie. Die Plasmakonzentrationen von  $\beta$ -D-Glukan, Galaktomannan und Midregional-proAdrenomedullin wurden mit etablierten Assays bestimmt.

Analog zur aktuellen Datenlage betrug die Inzidenz einer Pilzinfektion in der hier untersuchten Kohorte 22 %. In dieser rein chirurgischen Kohorte konnte eine erhöhte Morbidität der Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion, im Sinne eines gehäuften Vorkommens von Revisionen, Faziendehiszenzen und Anastomoseninsuffizienzen, sowie einer verlängerten Beatmungsdauer und einer damit einhergehend höheren Rate an Tracheotomien und einer verlängerten Intensivverweildauer festgestellt werden. Eine erhöhte Mortalität jedoch war weder nach 28 noch nach 90 Tagen zu verzeichnen. Als typische Risikofaktoren konnten eine vorbestehende Leberzirrhose sowie Operationen an der Leber identifiziert werden. Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion waren zudem häufiger mehr als 48 Stunden vor Infektionsbeginn auf der Intensivstation.

Durch klinische Scoring Systeme, wie den Candida Score nach Leon , können Patienten nach Risikofaktoren für eine Pilzinfektion eingeteilt werden. Dies erleichtert die Identifikation gefährdeter Patienten. In der Hochrisikokohorte dieser Doktorarbeit (medianer Candida Score 4) zeigte sich eine Infektionsrate mit *Candida* species in Höhe von 20 %. Zusätzlich zur klinischen Risikoabschätzung kann durch die Messung spezifischer Zytokine ein Immunmonitoring erfolgen. Besonders Interleukin-17A war bei Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion bereits kurz nach Sepsisbeginn signifikant erhöht. Durch die Messung von Interleukin-4 und -10 sowie von Interferon- $\gamma$  konnte zudem ein Einblick in den Immunstatus des Patienten geworfen und somit die Unterscheidung zwischen einer primären Pilzsepsis von einer opportunistischen Superinfektion erleichtert werden. Midregional-proAdrenomedullin, ein Spaltprodukt des antimikrobiellen Peptids Adrenomedullin, wies ebenfalls bei Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen auf. Im Gegensatz dazu konnte die Messung von Zellwandbestandteilen, im Speziellen  $\beta$ -D-Glukan und Galaktomannan, keinen Vorteil bei der Diagnosestellung einer invasiven Pilzinfektion erbringen. Diese beiden Marker sollten nur in Zusammenschau mit dem Risiko des Patienten sowie anderen infektiologischen Markern verwendet werden und haben vor allem einen negativ prädiktiven Stellenwert. Der klassische Nachweis mittels Blutkultur konnte in dieser Doktorarbeit nur bei 27 % der invasiven Pilzinfektionen erfolgen.

Da die frühzeitige empirische Therapie als einzige eine Reduktion der Mortalität bewirkt, muss bei klinischem Verdacht eine frühe laborchemische Bestätigung erfolgen. Die Routinetestung auf Midregional-proAdrenomedullin und Interleukin-17A sollte daher bei gefährdeten Patienten in Betracht gezogen werden. Ein Immunmonitoring kann zudem eine

Aussage über die Gefährdung des Patienten für opportunistische Infektionen geben. Für einen sicheren Keimnachweis ist ein kulturbasierter Nachweis aber unerlässlich.