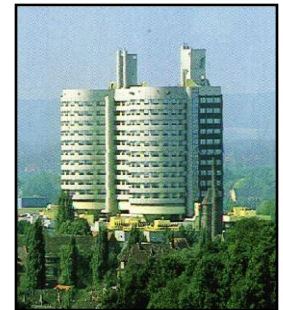


# Intraabdominelle Pilzinfektionen in der Intensivmedizin

Dr. med. Christian Lanckohr, EDIC  
ABS-Experte (DGI)

Klinik für Anästhesiologie,  
operative Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Antibiotic Stewardship-Team des UKM



- Epidemiologie

- Intraabdominelle Infektion auf der Intensivstation
- Pilze als Erreger der intraabdominellen Infektion

- Management

- Diagnostik
- Chirurgische Fokussanierung
- Antimykotische Therapie

- Herausforderungen und Ausblick

---

# Epidemiologie

Intensive Care Med (2007) 33:606–618  
DOI 10.1007/s00134-006-0517-7

ORIGINAL

Christoph Engel  
Frank M. Brunkhorst  
Hans-Georg Bone  
Reinhard Brunkhorst  
Herwig Gerlach

## Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study



- Prospektive Punkt-Prävalenzuntersuchung auf 454 Intensivstationen in 310 Krankenhäusern
- 3877 Patienten wurden durch Visitoren evaluiert
- 34,8% der Patienten hatten eine Infektion
- Prävalenz Sepsis (alle Formen): 22,9%
- Häufigste Infektionsorte:
  1. Respirationstrakt (62,9%)
  2. Intraabdominell (25,3%)
  3. Knochen und Weichgewebe (8,7%)

Characteristic	Total
	<i>n</i> = 1,348 (100.0%)
Origin of infection, no. (%)	
Unknown	192 (14.2)
Community acquired	527 (39.1)
Hospital acquired	186 (13.8)
ICU acquired	443 (32.9)
Diagnosis of infection, no. (%)	
Clinically suspected	736 (54.6)
Microbiologically proven	612 (45.4)
Type of microbiologically proven infection, no. (%) <sup>a</sup>	<i>n</i> = 612
Gram-positive	341 (55.7)
Gram-negative	331 (54.1)
Fungal	109 (17.8)
Organ dysfunction, no. (%)	
Unknown	134 (9.9)
No	751 (55.7)
Yes (at least one)	463 (34.3)

Engel C. *Intensive Care Med* (2007); 33(4): 606-18

## ORIGINAL

### Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study

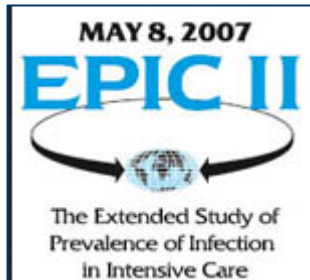


SepNet Critical Care Trials Group\*



- Prospektive Observationsstudie auf 133 Intensivstationen in 95 Krankenhäusern
- 11833 Patienten wurden vom 04.11.- 01.12.2013 beobachtet
- Prävalenz schwere Sepsis/Schock: 17,9%
- Sterblichkeit weiterhin hoch: 50,9% bei septischem Schock (*Sepsis-3*)
- Häufigste Infektionsorte:
  1. Respirationstrakt (46,6%)
  2. Intraabdominell (28,7%)
  3. Urogenitaltrakt (12,6%)
- Nachweis von Hefen in 6,7% aller Blutkulturen und 19,3% aller „ortsständigen“ Proben

Marx G. *Intensive Care Med* (2016); 42(12): 1980-1989



## Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome

Jan De Waele<sup>1\*</sup>, Jeffrey Lipman<sup>2</sup>, Yasser Sakr<sup>3</sup>, John C Marshall<sup>4</sup>, Philippe Vanhems<sup>5</sup>, Casiano Barrera Groba<sup>6</sup>, Marc Leone<sup>7</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>8</sup> and for the EPIC II Investigators

- Etwa 50% von 13796 Patienten haben eine Infektion, 71% werden mit Antibiotika behandelt.
- 19,6% der „Infizierten“ haben eine intraabdominelle Infektion: praktisch alle dieser Patienten werden antibakteriell behandelt, 29,4% erhalten Antimykotika.
- Pilze (praktisch ausschließlich Candida) werden bei 10,1% nachgewiesen.

**Die Peritonitis ist eine häufige Infektion auf der Intensivstation.  
Das Outcome der Peritonitis ist schlechter, als bei anderen Infektionsorten.  
Das Infektionsmanagement ist komplex (Keimspektrum, Therapiestrategien, etc.).**

Intensive Care Med (2015) 41:1601–1610  
DOI 10.1007/s00134-015-3866-2

ORIGINAL



Matteo Bassetti  
 Elda Righi  
 Filippo Ansaldi  
 Maria Merelli  
 Claudio Scarparo  
 Massimo Antonelli

## A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality

- 481 Patienten mit intraabdomineller Candidiasis (27% auf der Intensivstation).
- 70% der Patienten waren bereits operiert worden, die sekundäre Peritonitis und intraabdominelle Abszessbildung waren die häufigsten Entitäten → nosokomiale Infektion
- Das Kollektiv mit Candida-Infektionen ist komplex, hat eine hohe Sterblichkeit und bietet eine Reihe von Herausforderungen.

Concomitant candidemia (%)	68 (14)
<i>Candida</i> species (%)	
<i>C. albicans</i>	308 (64)
<i>C. glabrata</i>	76 (15.8)
<i>C. tropicalis</i>	34 (7)
<i>C. parapsilosis</i>	23 (4.8)
<i>C. krusei</i>	10 (2)
Others	11 (2.2)
Mixed <i>Candida</i> infection	19 (3.9)
Initial antifungal agent (%)	
Echinocandin	203 (63.8)
Azole/triazole	102 (32)
Amphotericin B	13 (4)
Adequate antifungal treatment (%)	283 (58.8)
Adequate source control (%)	335 (69.6)

# Management



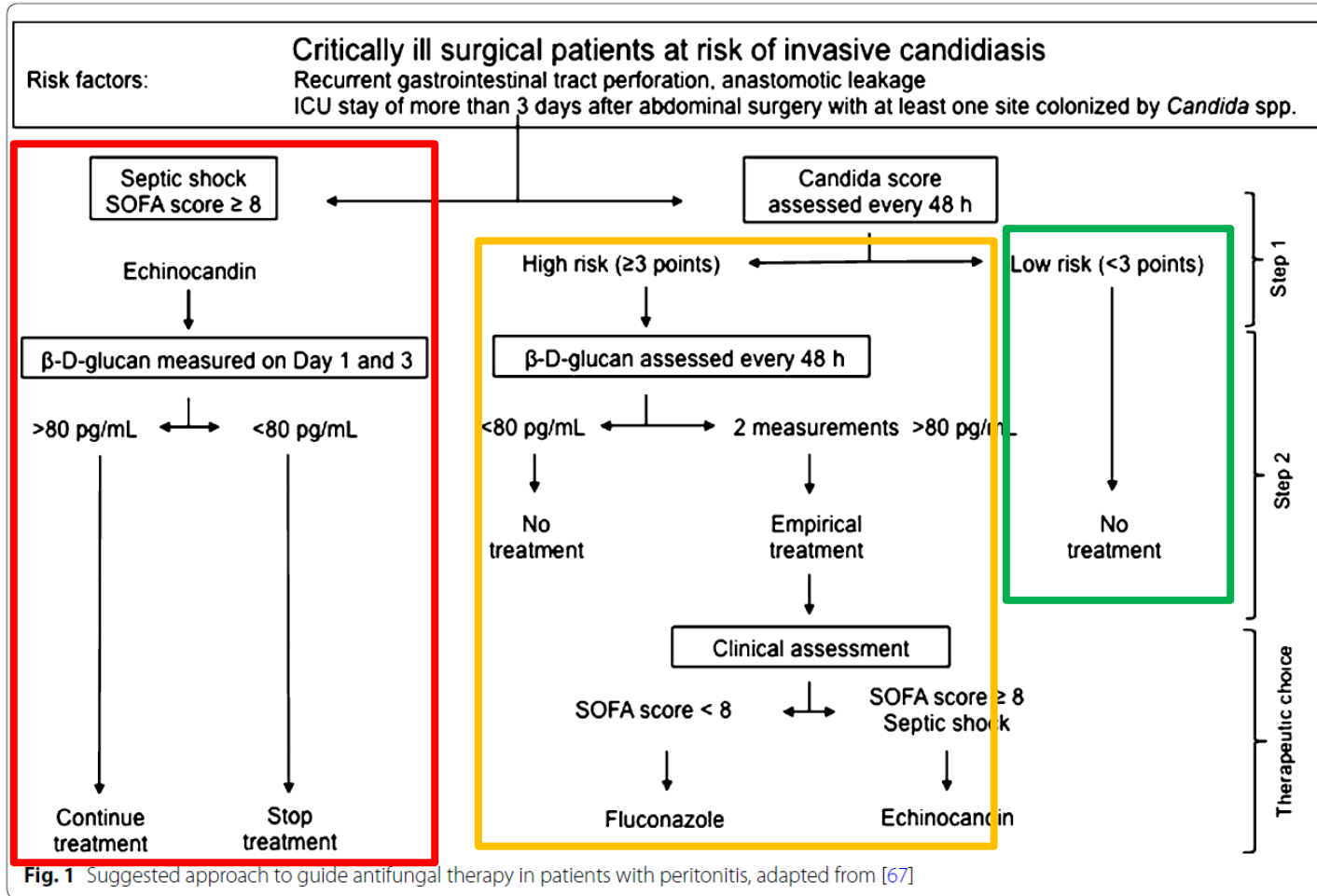
- Problem: der Nachweis von *Candida* in Abstrichen bedingt nicht zwangsläufig die Diagnose der intraabdominellen Candidiasis
- Eine Candidämie tritt wahrscheinlich nur bei 10-20% der Fälle auf.
- Kolonisation und Infektion sollten unterschieden werden, um rationale Therapiestrategien umzusetzen.

An episode of IAC was defined as follows [7]:

- *Candida* detection by direct microscopy examination or growth in culture from purulent or necrotic intra-abdominal specimens obtained during surgery or by percutaneous aspiration
- *Candida* growth from bile, intra-biliary ducts devices, and biopsy of intra-abdominal organs
- *Candida* growth from blood cultures in clinical setting of secondary and tertiary peritonitis in absence of any other pathogen
- *Candida* growth from drainage tubes only if placed less than 24 h before the cultures

Indikation zur Therapie wird auch von Risikofaktoren abhängig gemacht:  
Krankheitsschwere, Vorerkrankungen, Verlauf...  
Entscheidung kann durch nicht-kulturelle Biomarker unterstützt werden.

# ALGORITHMUS?



- Die Patienten „*at risk*“ benötigen ein sehr aktives Management:
  - Regelmäßige Untersuchung der Kolonisation (Candida-Scores)
  - Bestimmung von Biomarkern
  - Tägliche Stratifizierung und Re-Evaluation
- Problem: im Alltag wird das kaum umgesetzt

Intensive Care Med (2014) 40:1429–1448  
DOI 10.1007/s00134-014-3355-z

MY PAPER 20 YEARS LATER

Philippe Eggimann  
Didier Pittet

***Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later**

*Conclusions:* Despite its limited bedside practicality and before confirmation of potentially more accurate predictors, such as specific biomarkers, the CI remains an important way to characterize the dynamics of colonization, which increases early in patients who develop invasive candidiasis.


RESEARCH

Open Access



## Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions

Cristóbal León<sup>1\*</sup>, Sergio Ruiz-Santana<sup>2</sup>, Pedro Saavedra<sup>3</sup>, Carmen Castro<sup>4</sup>, Ana Loza<sup>1</sup>, Ismail Zakariya<sup>4</sup>, Alejandro Úbeda<sup>5</sup>, Manuel Parra<sup>4</sup>, Desirée Macías<sup>1</sup>, José Ignacio Tomás<sup>6</sup>, Antonio Rezusta<sup>7</sup>, Alejandro Rodríguez<sup>8</sup>, Frederic Gómez<sup>9</sup>, Estrella Martín-Mazuelos<sup>4</sup> and The Cava Trem Study Group

Invasive candidiasis		Sensitivity % (95 % CI)	Specificity % (95 % CI)	NPV % (95 % CI)	PPV % (95 % CI)
BDG ≥80 pg/mL					
	CAGTA	90.3 (74.2–98.0)	42.1 (35.2–49.2)	96.6 (90.5–98.8)	19.3 (16.9–22.0)
	Mannan-Ag	80.6 (62.5–92.5)	44.1 (37.1–51.2)	93.7 (87.7–96.9)	18.1 (15.2–21.5)
	Mannan-Ab	74.2 (42.9–57.1)	50.0 (42.9–57.1)	92.7 (87.2–95.9)	18.5 (15.1–22.6)
	C-PCR	76.0 (54.9–90.6)	40.0 (29.5–51.2)	85.0 (72.9–92.3)	27.1 (22.0–33.0)

- Die Kombination von Biomarkern könnte die Aussagekraft der Tests verbessern.
- Aber: die klinische Verfügbarkeit der Tests ist eingeschränkt, insgesamt ist das alles noch eher experimentell.

León C. *Crit Care*. (2016); 20(1): 149

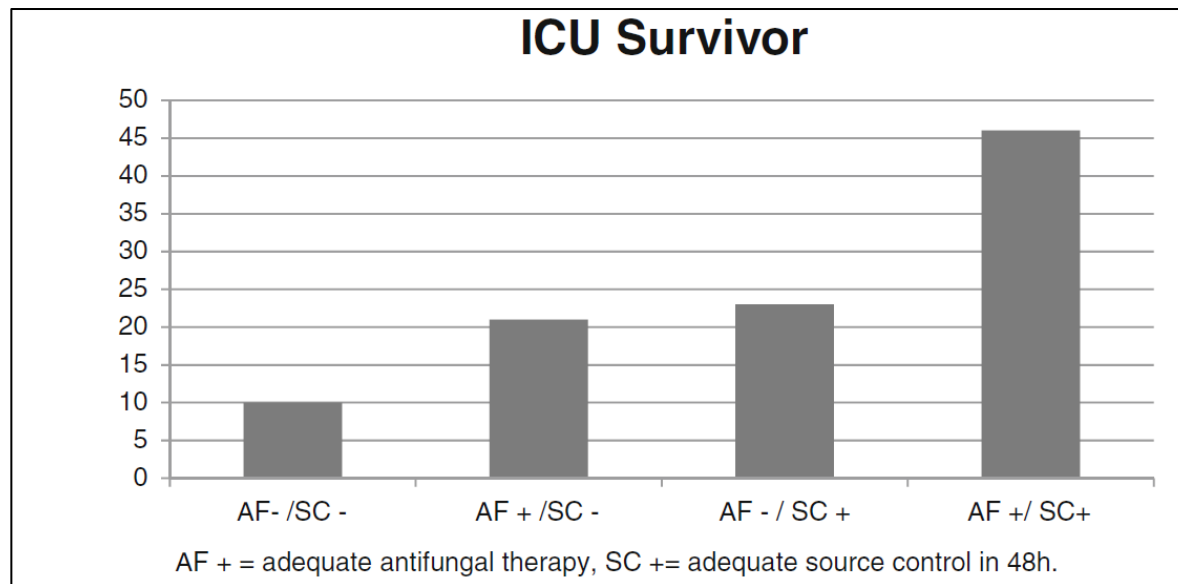
Die chirurgische Fokussanierung ist eine zentrale Maßnahme bei der Therapie der intraabdominellen Infektion!

Phase	Goal	Manoeuvre
Initial	Severity assessment	Applying score of sepsis
	Sepsis containment	Adequate and early empirical antibiotic therapy
	Preparing for surgery	Adequate haemodynamic monitoring and fluid management
Source control		
1st	SSI prevention (incisional)	Wound protection
	Microbiological diagnosis	Peritoneal cultures
	Decrease peritoneal inoculum	Initial abdominal cleansing
	Peritonitis assessment	Looking for the source of the infection
2nd	Source control	Simple closure
		Resection ± intestinal anastomosis
		Stoma
	Decrease peritoneal inoculum	Final abdominal cleansing
3rd	Abdominal closure	Primary or deferred abdominal wall closure
Final	Treatment of residual inoculum and perioperative resuscitation	Adequate empirical antibiotic therapy Endorsement to Survival Sepsis Campaign principles

SSI surgical site infection

Montravers P. *Intensive Care Med.* (2016); 42(8): 1234-47

- Auch bei intraabdomineller Candidiasis wurde die chirurgische Fokussanierung untersucht.
- Eine inadäquate (d.h. auch zu späte) Sanierung ist mit schlechterem Outcome assoziiert.



Lagunes L. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2017); 36(1): 95-104  
Vergidis P. *PLoS One.* (2016); 11(4): e0153247

- *Candida albicans* ist typischerweise die häufigste nachgewiesene Spezies.
- *Non-albicans* Spezies kommen trotzdem in relevantem Maße vor (typischerweise 15-30%), oft liegen Mischinfektionen vor.

**Kalkulierte antimykotische Therapie ist Domäne der Echinocandine!**



- 70mg loading-dose
- 50mg einmal täglich als Erhaltungsdosis, bei „Dicken“ durchaus mit 70mg weiter



- 200mg loading-dose
- 100mg einmal täglich als Erhaltungsdosis

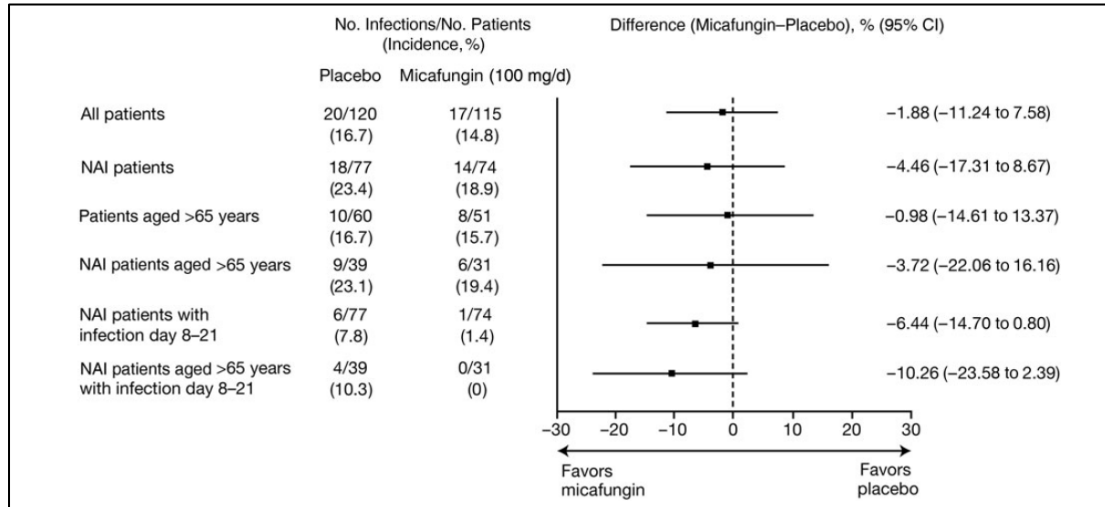


- 100mg einmal täglich

## A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections

Wolfgang Knitsch,<sup>1</sup> Jean-Louis Vincent,<sup>4</sup> Stefan Utzolino,<sup>2</sup> Bruno François,<sup>5</sup> Tamás Dinya,<sup>7</sup> George Dimopoulos,<sup>8</sup> İlhan Özgüneş,<sup>9</sup> Juan Carlos Valía,<sup>10</sup> Philippe Eggimann,<sup>12</sup> Cristóbal León,<sup>11</sup> Philippe Montravers,<sup>6</sup> Stephen Phillips,<sup>13</sup> Lorraine Tweddle,<sup>14</sup> Andreas Karas,<sup>14</sup> Malcolm Brown,<sup>15</sup> and Oliver A. Cornely<sup>3</sup>

– Micafungin vs Placebo bei Patienten mit intraabdomineller Infektion und Indikation zur Laparotomie.



**Im Moment kein klarer Vorteil der Prophylaxe. Risikogruppen sind schwierig zu identifizieren.**



# Herausforderungen und Ausblick

# ABDOMINELLE CANDIDIASIS – VERNACHLÄSSIGT?

- Die intraabdominelle Infektion mit Candida ist zahlenmäßig wahrscheinlich eine der „häufigen“ Candidosen.
- Trotzdem sind viele Fragen ungeklärt und klinische Leitlinien befassen sich nur untergeordnet mit dem Thema.

Intensive Care Med (2013) 39:2226–2230  
DOI 10.1007/s00134-013-3134-2

**EDITORIAL**

Philippe Montravers  
Herve Dupont  
Philippe Eggimann

**Intra-abdominal candidiasis: the guidelines—  
forgotten non-candidemic invasive candidiasis**

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12039

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

O. A. Cornely<sup>1†</sup>, M. Bassetti<sup>2†</sup>, T. Calandra<sup>3†</sup>, J. Garbino<sup>4†</sup>, B. J. Kullberg<sup>5†</sup>, M. C. Arendrup<sup>10</sup>, S. Arikian-Akdagli<sup>11</sup>, J. Bille<sup>3</sup>, E. Castagnola<sup>12</sup>, M. Cuenca W. W. Hope<sup>16</sup>, H. E. Jensen<sup>17</sup>, C. Lass-Flörl<sup>18</sup>, G. Petrikos<sup>19</sup>, M. D. Richardson<sup>8†</sup>, A. J. Ullmann<sup>23</sup> for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12038

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

M. Cuenca-Estrella<sup>1†</sup>, P. E. Verweij<sup>2†</sup>, M. C. Arendrup<sup>3†</sup>, S. Arikian-Akdagli<sup>4†</sup>, J. Bille<sup>5†</sup>, J. P. Donnelly<sup>2†</sup>, H. E. Jensen<sup>6†</sup>, C. Lass-Flörl<sup>7†</sup>, M. D. Richardson<sup>8†</sup>, M. Akova<sup>9</sup>, M. Bassetti<sup>10</sup>, T. Calandra<sup>11</sup>, E. Castagnola<sup>12</sup>, O. A. Cornely<sup>13</sup>, J. Garbino<sup>14</sup>, A. H. Groll<sup>15</sup>, R. Herbrecht<sup>16</sup>, W. W. Hope<sup>17</sup>, B. J. Kullberg<sup>2</sup>, O. Lortholary<sup>18,19</sup>, W. Meersseman<sup>20</sup>, G. Petrikos<sup>21</sup>, E. Roilides<sup>22</sup>, C. Viscoli<sup>23</sup> and A. J. Ullmann<sup>24</sup> for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

- Intraabdominelle Infektion wird nicht als eigene „Entität“ erwähnt
- Dafür Endokarditis, Ophthalmitis, Meningitis, Vaginose....

Cornely OA. *Clin Microbiol Infect.* (2012); 18 Suppl 7: 19-37  
Cuenca-Estrella M. *Clin Microbiol Infect.* (2012); 18 Suppl 7: 9-18

Clinical Infectious Diseases

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 16, 2015

**IDSA GUIDELINE**



## Clinical Practice Guideline for the Management of Intra-abdominal Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David R. Andes,<sup>3</sup> Cornelius J. Clancy,<sup>4</sup> Kieren A. Marr,<sup>5</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>6</sup> Anne C. Berg,<sup>7</sup> Jose A. Vazquez,<sup>9</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> Theoklis E. Zaoutis,<sup>11</sup> and Jack D. Sobel<sup>12</sup>

### VIII. What Is the Treatment for Intra-abdominal Candidiasis?

#### Recommendations

54. Empiric antifungal therapy should be considered for patients with clinical evidence of intra-abdominal infection and significant risk factors for candidiasis, including recent abdominal surgery, anastomotic leaks, or necrotizing pancreatitis (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
55. Treatment of intra-abdominal candidiasis should include source control, with appropriate drainage and/or debridement (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
56. The choice of antifungal therapy is the same as for the treatment of candidemia or empiric therapy for nonneutropenic patients in the ICU (See sections I and V) (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
57. The duration of therapy should be determined by adequacy of source control and clinical response (*strong recommendation; low-quality evidence*).

- Intraabdominelle Candidiasis wird diskutiert.
- Es wird auf „allgemeine“ Therapiestrategien der Candida-Infektion verwiesen.

## S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen:

Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen  
Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für  
Chemotherapie (PEG)

ICD 10: B37.-

### Autoren:

Andreas H. Groll <sup>1\*</sup>, Dieter Buchheidt <sup>2</sup>, Oliver Cornely <sup>3</sup>, Andreas Glöckner <sup>4</sup>, Werner Heinz <sup>5</sup>, Rainer Höhl <sup>6</sup>, Regine Horré <sup>7</sup>, Meinolf Karthaus <sup>8</sup>, Peter Kujath <sup>9</sup>, Birgit Willinger <sup>10</sup>, Elisabeth Presterl <sup>11</sup>, Peter Rath <sup>12</sup>, Volker Rickerts <sup>13</sup>, Jörg Ritter <sup>1</sup>, Cornelia Lass-Flörl <sup>14</sup>, und Markus Ruhnke <sup>15</sup>

- *Candida*-Peritonitis ist eigener Unterpunkt.
- Eher niederschwellige Indikation zur Therapie („präemptiv“ nach ESCMID).
- Unklarheiten werden benannt.

### 6.6.5. *Candida*-Peritonitis

Eine *Candida*-Peritonitis wird entweder im Zusammenhang mit der Anlage eines Katheters zur Peritonealdialyse (308;309) oder der Perforation intestinaler Hohlorgane als sekundäre (oder tertiäre), meist post-operative Peritonitis beobachtet (310-314). Der Nachweis von *Candida*-Arten in Peritonealabstrichen / -biopsien bei einem Patienten mit sekundärer Peritonitis sollte bis zum Beweis des Gegenteils als Zeichen für eine *Candida*-Peritonitis angesehen werden und entsprechend systemisch antimykotisch behandelt werden (315).

Therapieempfehlungen bestanden bislang in der Gabe von Amphotericin B Deoxycholat +/- 5-Flucytosin oder Fluconazol, für mindestens zwei Wochen in Verbindung mit der Entfernung eines liegenden Dialysekatheters (308;309;314), sowie – bei Perforationsproblematik- geeigneten allgemeinchirurgischen Maßnahmen. Die zusätzliche Gabe von 5-Flucytosin in der Induktionsphase ist aus pharmakologischen Überlegungen sinnvoll. Neuere Therapieoptionen sind Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin oder liposomales Amphotericin B (193-195;254), wobei die Datenlage zu diesen letzteren Substanzen auf Kasuistiken beruht (316;317).

Die Therapiedauer bei *Candida*-Peritonitis ist letztlich unklar und bewegt sich je nach Ansprechen bei 2 bis 4 Wochen systemischer Therapie (2).

Intensive Care Med (2013) 39:2092–2106  
DOI 10.1007/s00134-013-3109-3

ORIGINAL

Matteo Bassetti  
Monia Marchetti  
Arunaloke Chakrabarti  
Sergio Colizza  
Jose Garnacho-Montero  
Daniel H. Kett

**A research agenda on the  
of intra-abdominal candidiasis  
from a consensus of mu**

**Table 4** Principal recommendations on the management of intra-abdominal candidiasis

Topic	Recommendation	Quality of evidence and strength of recommendation
Diagnosis	Direct microscopy examination for yeast detection from purulent and necrotic intra-abdominal specimens obtained during surgery or by percutaneous aspiration is recommended in all patients with nonappendicular abdominal infections including secondary and tertiary peritonitis Samples obtained from drainage tubes are not valuable except for study of colonization Blood cultures should be taken through peripheral vein punctures upon diagnosis or suspicion of intra-abdominal infections and tertiary peritonitis, and specific media for fungi are recommended, if available Antifungal susceptibility test should be performed on yeast isolates from blood, sterile sites, and other appropriate specimens. MICs should be reported to the clinicians, specifying the reference method used (CLSI versus EUCAST)	AII DIII AII BIII
Treatment duration	exposure to azoles unless there is evidence of multisite colonization with a <i>Candida</i> strain characterized by reduced susceptibility to azoles In patients with IAC and clinically ameliorating, antifungal treatment should be continued for at least 10–14 days after the beginning of treatment for IAC In patients without proven <i>Candida</i> infection but clinically improved, empirical antifungal therapy should be discontinued after 3–5 days In patients without proven <i>Candida</i> infection and not clinically improved, empirical antifungal therapy should be stopped	AII DIII BII BII CII CIII BII AII BII BII BIII BIII
Step-down therapy	Treatment can be simplified to an azole (fluconazole or voriconazole) after 5–7 days of echinocandins or lipid formulations of amphotericin B, if the species is susceptible and the patient is clinically stable	BIII

## RESEARCH AGENDA

# Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients



Matteo Bassetti<sup>1,16\*</sup>, Jose Garnacho-Montero<sup>2</sup>, Thierry Calandra<sup>3</sup>, Bartjan Kullberg<sup>4</sup>, George Dimopoulos<sup>5</sup>, Elie Azoulay<sup>6</sup>, Arunaloke Chakrabarti<sup>7</sup>, Daniel Kett<sup>8</sup>, Cristobal Leon<sup>9</sup>, Luis Ostrosky-Zeichner<sup>10</sup>, Maurizio Sanguinetti<sup>11</sup>, Jean-Francois Timsit<sup>12</sup>, Malcom D. Richardson<sup>13</sup>, Andrew Shorr<sup>14</sup> and Oliver A. Cornely<sup>15</sup>

Bassetti M. *Intensive Care Med.* (2013); 39(12): 2092-106  
Bassetti M. *Intensive Care Med.* (2017) doi: 10.1007/s00134-017-4731-2

- Die intraabdominelle Candidiasis ist eine häufige Form der Candidainfektion.
- Meistens tritt sie im Gefolge einer Hohlorganperforation auf (sekundäre/tertiäre Peritonitis) und ist oft eine nosokomiale Infektion.
- Die Candidainfektion (zusätzlich zur bakteriellen Infektion) scheint das Outcome der Patienten nachteilig zu beeinflussen.
- Die chirurgische Fokussanierung ist wichtig.
- Eine adäquate antimykotische Therapie ist wichtig.
- Serologische bzw. molekularbiologische Untersuchung könnten helfen, Kolonisation von Infektion zu unterscheiden.
- Die „Intensivmedizin“ hat die intraabdominelle Candidiasis als interessantes Thema mit vielen offenen Fragen erkannt, bei dem eine interprofessionelle Kooperation unerlässlich ist.