

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer**

Systemische Pilzinfektionen bei Früh- und Neugeborenen in Deutschland

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Stefan Elstner
aus Ilmenau**

Würzburg, April 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. F.-M. Müller

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Hamm

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2003

Der Promovend ist Zahnarzt

Inhalt

I. EINLEITUNG	1
Allgemeine Einführung	1
Biologie der <i>Candida</i> - Spezies	2
Epidemiologie der <i>Candida</i> - Spezies	4
Risikofaktoren einer neonatalen Pilzinfektion	5
Kolonisation mit <i>Candida</i> - Spezies	7
Übertragung der <i>Candida</i> - Spezies	8
Antimykotika	9
Polyenantibiotika	9
Lipidformulierungen	10
Amphotericin B in Fettemulsion	10
Imidazol - Derivate (Azole)	11
5-Fluorocytosin	12
II. MATERIAL UND METHODEN	14
Die Erhebungsstelle für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)	14
Der Erhebungsbogen	15
Definitionen	18
Einteilung nach dem Geburtsgewicht (Standard)	18
Einteilung nach dem Geburtsgewicht (Studienleitung)	18
Diagnoseeinteilung	19
Statistische Verfahren	20
III. ERGEBNISSE	21
Angaben zur Schwangerschafts- und Geburtsanamnese	21
Geschlechtsverteilung	21
Geburtsmodus	21
Gestationsalter	22
Geburtsgewicht	22
Angaben zur antibiotischen Therapie	24
Angaben zur Therapie mit Steroiden	24
Angaben zur klinischen Situation	25
Beatmung	25
Parenterale Ernährung und parenterale Zugänge	26
Klinik am 1. Tag der Pilzinfektion	27
Körpertemperatur am Tag der Diagnosestellung	27
Angaben zu klinischen Symptomen	27
Einzelne Isolationsorte	30
Diagnoseeinteilung	31
Erregerspektrum	32

Klinische Chemie.....	34
Leukozyten	34
Thrombozyten	35
C-reaktives Protein	37
Angaben zur antimykotischen Therapie	38
Mittlere Dosen der Antimykotika	42
Ergebnisse der Therapie	44
IV. DISKUSSION.....	51
Schwangerschafts- und Geburtsanamnese.....	51
Geschlechtsverteilung	51
Geburtsmodus	51
Gestationsalter und Geburtsgewicht.....	52
Angaben zur antibiotischen Therapie.....	53
Angaben zur Therapie mit Steroiden.....	53
Angaben zur klinischen Situation	54
Beatmung.....	54
Parenterale Ernährung und parenterale Zugänge	54
Körpertemperatur am Tag der Diagnosestellung.....	56
Angaben zu klinischen Symptomen	56
Einzelne Isolationsorte	57
Andere Isolationsorte	60
Diagnoseeinteilung.....	61
Erregerspektrum	62
Klinische Chemie.....	65
Leukozyten	65
Thrombozyten.....	65
C-reaktives Protein.....	66
Angaben zur antimykotischen Therapie	67
Nebenwirkungen der Antimykotika	70
Dauer der antimykotischen Therapie	71
Ergebnisse der Therapie	72
V. ZUSAMMENFASSUNG	74
Zusammenfassung	74
Schlussfolgerung	76
VI. LITERATURVERZEICHNIS.....	77
VII. ANHANG	94
DANKSAGUNG.....	
LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

Allgemeine Einführung

Neben bakteriellen und viralen Infektionen haben Pilzinfektionen in den letzten zwei Jahrzehnten an Bedeutung zugenommen. Die Affinität einzelner Patienten zu diesen Infektionen steigt mit zunehmender Abwehrschwäche des Organismus. Die Immunschwächen können einerseits angeboren sein, wie die septische Granulomatose mit Störung des oxidativen Metabolismus der Granulozyten oder die Agammaglobulinämie, wo ein vollständiger Mangel an Gammaglobulin als Störung der B-Lymphozyten- bzw. Plasmazell - Reihe, eventuell kombiniert mit T-Zellen- bzw. Stammzellen-Defekt - als schwerer kombinierter Immundefekt auftritt. Andererseits könne sie im Laufe eines Lebens erworben werden, wie z.B. das **Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)**.

Die häufigste postpartale Infektionskrankheit ist die B-Streptokokkeninfektion, die mit Antibiotika therapiert werden kann. Durch den Einsatz dieser Antibiotika über einen längeren Zeitraum hinweg (> 7 Tage) wird die Mikroflora des Frühgeborenen so verändert, dass ein günstiges Milieu für verschiedene Pilze entsteht. Unreife Frühgeborene sind noch nicht immunkompetent und damit ebenfalls gefährdet, an einer systemischen Pilzinfektion zu erkranken.

Humanpathogene Pilze sind in der medizinischen Literatur ausführlich beschrieben worden - einschließlich ihrer Biologie, Pathogenität, Virulenzfaktoren sowie ihrer Wechselwirkungen mit den Abwehrmechanismen des Wirtes. Studien, die die Wirt-Erreger-Beziehungen untersuchen, haben einerseits zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Mykosen, andererseits der Abwehrmechanismen des Wirts geführt. Dabei ist die Hefe *Candida albicans* der wichtigste und häufigste Erreger von Humanmykosen, wobei die Krankheitsbilder von unkomplizierten Hautinfektionen, wie z.B. der Windeldermatitis beim Säugling, bis hin zu schweren, systemischen Infektionen bei immunsupprimierten Patienten reichen.

In den letzten 20 Jahren ist *C. albicans* als ernstzunehmender Erreger von Infektionen der Schleimhäute von HIV-Infizierten und AIDS-Patienten bekannt geworden. *Candida* - Infektionen von Oropharynx oder Ösophagus bei HIV - positiven Patienten ist häufig

die Erstmanifestation von AIDS. (Cone et al., 1986), (Muller et al., 1999), (Chiou et al., 2000)

Gegenwärtig wird bei Neugeborenen eine steigende Inzidenz von Mykosen, verursacht durch non - *albicans Candida* - Spezies beobachtet. Wichtige Erreger sind *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* und *C. krusei*. Insbesondere bei unreifen Frühgeborenen sind es spezielle intrinsische Risikofaktoren, die eine invasive Infektion mit *Candida* spp. begünstigen. Als diese können eine verminderte Anzahl, eine verringerte Chemotaxis und eine eingeschränkte Phagozytosefähigkeit der Granulozyten von Früh- und Neugeborenen angesehen werden. Ebenso sind die verringerte Anzahl der T-Zellen und die verringerte Funktion dieser von Bedeutung. (Harms et al., 1992), (Rowen, 2000), (Saiman, 1998)

Candida albicans ist unter anderem zur Produktion von Katalase befähigt, welche einen Verlust der Wirkung der sauerstoffabhängigen, neutrophilen Killerzellen ermöglicht. Dieser Mechanismus tritt bei chronisch granulomatösen oder chronisch myeloperoxidasen Funktionsstörungen auf, ebenso bei einem Adhäsionsdefekt der Leukozyten. (Hostetter, 1996)

Moderne, hochpotente Antimykotika konnten die Inzidenz der Mykosen bisher nicht entscheidend verringern.

Biologie der *Candida* - Spezies

Durch *Candida* - Spezies hervorgerufene Krankheiten werden als Candidose oder *Candida* - Mykose bezeichnet. Bei *Candida* - Spezies findet man sowohl Hefezellen mit typischen Sprossungen (Blastokonidien oder Blastosporen) als auch fadenförmige Strukturen, die elongierte Blastokonidien sind. Diese bleiben aneinandergereiht und ähneln echten Hyphen. Im klinischen Untersuchungsmaterial findet man bei den meisten *Candida* - Spezies sowohl Hefeformen als auch Pseudohyphen. Es wird angenommen, dass die Anwesenheit von fadenförmigen Strukturen im Gewebe für eine Invasion des Pilzes spricht, während die Beobachtung von nur bzw. vorwiegend Sproßzellen auf eine reine Kolonisation hindeutet.

C. albicans, *C. stellatoidea* und *C. dubliniensis* sind als einzige Spezies in der Lage, bei Inkubation in humanem oder tierischem Serum sehr schnell (1 bis 2 Stunden bei 37 °C)

Keimschläuche zu bilden. Die Gewebeinvasion korreliert vermutlich mit dieser Fähigkeit. Bei anderen Spezies werden die Keimschläuche erst nach längerer Bebrütung (mehr als 2 Stunden) beobachtet. Dies zeigt den Dimorphismus von *C. albicans*. (Sullivan et al., 1995)

Eine typische Eigenschaft von *Candida albicans* ist die Fähigkeit, in - vitro Chlamydosporen zu bilden. Diese werden meistens größer als die Sproßzellen und besitzen eine widerstandsfähige Zellwand. Man nimmt an, dass Chlamydosporen ruhende Wachstumsformen sind.

Der Ablauf einer Infektion untergliedert sich in zwei Abschnitte:

- Erregerübertragung auf den Wirt
- Erregerkolonisation, Adhärenz, anschließende Invasion.

Bei 20 % aller Menschen lebt *Candida albicans* saprophytär auf der Haut, orointestinal liegt die Besiedlung bei 30 – 60 %, so dass Hefen als Kommensalen betrachtet werden. Die Hefe *Candida* ist ein Opportunist, sie führt nur bei allgemeiner oder lokal begrenzter Abwehrschwäche zu einer Erkrankung. Da der gesunde Mensch humorale und zelluläre Abwehrmechanismen besitzt, führt eine Besiedlung beim Immunkompetenten in der Regel nicht zur Entwicklung einer Candidose. Tritt jedoch im Rahmen einer Abwehrschwäche eine massive Vermehrung dieser Erreger auf oder gelangen die Erreger in Körperregionen, die sonst keimfrei sind (z.B. Liquor cerebrospinalis), können sie eine Erkrankung hervorrufen.

Die Pathogenese der *Candida* - Infektion ist multifaktoriell. Es spielen der Dimorphismus, die Bildung von Toxinen und die Freisetzung von Enzymen (Proteinasen, Phospholipasen) eine entscheidende Rolle, ein weiterer wichtiger Punkt sind die Adhärenzmechanismen von *Candida* spp.. (Muller et al., 1999), (Douglas, 1985), (Filler et al., 1991)

Es kommt unter krankheitsspezifischen und therapeutischen Einflüssen zu einem Wandel der saprophytären in die parasitäre Phase. Auf der Wirtsseite entscheidet die Beschaffenheit der Endothelien über den Widerstand gegenüber der Infektion, ebenso der Immunstatus, z.B. die Zahl und Funktionsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten.

Epidemiologie der *Candida* - Spezies

Die häufigste nosokomiale Infektion bei Früh- und Neugeborenen ist nach wie vor die „early-“ oder „late onset“ B-Streptokokkeninfektion. Eine europäische Studie zeigt eine Gesamtinzidenz von 2,5 % nosokomialer Infektionen pädiatrischer Patienten. Das Erregerreservoir bestand aus Bakterien (68 %), Viren (22 %) und Pilzen der *Candida* - Spezies (9 %). (Raymond and Aujard, 2000)

Dabei bedroht die systemische Candidose insbesondere Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht. (Butler and Baker, 1988), (Faix et al., 1989)

Candida-Spezies sind auf menschliche und tierische Reservoirs begrenzt, obwohl sie gelegentlich auch aus der Umwelt, z.B. aus dem Boden und aus Lebensmitteln, isoliert werden. Von den ca. 200 bekannten *Candida*-Spezies wurden bisher 21 als Erreger von Mykosen beim Menschen beschrieben. Sowohl bei mukokutanen als auch bei tief lokalisierten Infektionen wird *Candida albicans* am häufigsten isoliert. Die Literatur der letzten Jahre beschreibt allerdings einen „shift“ zu den so genannten non - *albicans Candida* spp.. In Abhängigkeit vom Patientengut findet man in verschiedenen klinischen Studien zunehmend häufiger andere Pilzspezies (wie z.B. *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* und *C. krusei*), auch als Erreger von Organmykosen. Je stärker das zelluläre Immunsystem des Patienten (insbesondere T-Lymphozyten) beeinträchtigt ist, desto häufiger werden *Candida* spp. wie *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* und *C. glabrata* isoliert. Dabei ist die Letalität bei Infektionen durch diese Spezies (z.B. *C. lusitaniae*) häufig höher als die der *C. albicans*- Infektionen. Non-*albicans* spp. sind oftmals weniger empfindlich gegenüber Antimykotika. Es sind intrinsische Resistenzen von *C. krusei* gegenüber Fluconazol bekannt, ebenso bei Teilen von klinischen *C. glabrata* Isolaten. Es kann während der antimykotischen Therapie zur Selektion derartiger Spezies kommen, die dann therapeutische Probleme bereiten. (Kovacicova et al., 2000)

In einer Studie von Leibovitz et al. in den Ländern Frankreich, Italien, Spanien, Deutschland, Österreich, Schweden, Großbritannien kam es im Zeitraum von September 1997 bis Dezember 1999 zu 2082 Fällen von Septikämien - verursacht durch *Candida* spp. - mit einem Anteil von 5,9 % Frühgeborenen (n=123). (Leibovitz, 2001), (Sastre et al., 2000), (Lejbkowicz et al., 2001)

Sastre et al. zeigen in einer anderen Untersuchung in Spanien eine Inzidenz von 0,6 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 Gramm. Eine israelische Studie zeigt Inzidenzen von *Candida* spp. bei 0,2 % der Blutproben (n=19.396), 4,2 % der Urinproben (n=17.349) und 16 % der Abstrichen von Körperflüssigkeiten (n=10.420). (Tortorano A.M. et al., 2001), (Makhoul et al., 2002)

Die epidemiologische Situation in Deutschland ist weitgehend unbekannt. Öffentliche Stellen prüfend, divergieren die Angaben über eine Infektion mit *Candida* spp. bei Neugeborenen innerhalb der einzelnen Bundesländer aufgrund eines uneinheitlichen Meldesystems erheblich.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Epidemiologie systemischer neonataler Pilzinfektionen in Deutschland im Zeitraum 1998/99 zu untersuchen. Es sollte mit einem standardisierten Erhebungsbogen jeder an die ESPED (Erhebungsstelle für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) gemeldete Patientenfall genau analysiert werden, damit Daten zur Morbidität, Mortalität und der aktuellen Therapiesituation der antimykotischen Behandlung aufgezeigt werden können. Dazu wurde anhand dieses Erhebungsbogens (siehe Anhang, S. 94) jeder Fall retrospektiv betrachtet, um klinische- und Labordaten auswerten zu können.

Risikofaktoren einer neonatalen Pilzinfektion

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm zeigen aufgrund der noch fehlenden Immunkompetenz ein relatives Immundefizit. Die Entstehung einer Infektion durch *Candida* spp. wird durch die Therapie bakterieller Infektionen mit Breitspektrumantibiotika gefördert, deren Einsatz ein Risikofaktor für die Entstehung neonataler Candidosen ist. Antibiotika beeinträchtigen die residente, non-pathogene Bakterienflora und wirken somit prädisponierend für eine Pilzbesiedlung und eine anschließende Infektion. Durch diesen Mechanismus ist der Patient abwehrgeschwächt, es kann sich ein primärer Infektionsherd bilden. In diesem kommt der Dimorphismus der Gattung *Candida* entscheidend zum Tragen - durch die Umwandlung von der saprophytären in die parasitäre Phase der *Candida* spp. können sich die Erreger hämatogen und/oder lymphogen ausbreiten. Werden auf diesem Weg andere Organe befallen, kommt es zu einer systemischen Organmykose. Risikofaktoren invasiver

neonataler Candidosen konnten in der NEMIS - Studie und anderen wissenschaftlichen Arbeiten erkannt werden:

Gestationsalter von weniger als 32 Wochen, verschiedenste chirurgische Maßnahmen, akute Nierenfunktionsstörungen, 5-Minuten Apgar kleiner 5, klinische Schocksituationen, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie, vorherige Gabe von Fettemulsionen, Zufuhr parenteraler Nahrung, liegende zentrale venöse Katheter, die Gabe von Histamin (H₂) Rezeptorblockern, Intubation oder einen Aufenthalt von mehr als 7 Tage vor dem Auftreten der Candidämie in der Intensivstation. (Rangel-Frausto et al., 1999), (Huang et al., 1999), (Herruzo-Cabrera et al., 1995), (Gaynes et al., 1996), (Vaudry et al., 1988)

Liegende Katheter, Steroidgabe und die Besiedlung des Gastrointestinaltraktes mit *Candida* spp. sind als unabhängige Risikofaktoren beschrieben worden. Bei vaginalem Geburtsmodus sowie beim Einsatz von flüssigem Glycerin als Suppositorium und von topischen Hautpflegemitteln auf Basis von Vaselinealbe zeigt sich ein signifikant höheres Vorkommen der neonatalen Candidosen bei Früh- und Neugeborenen. (Butler and Baker, 1988), (Faix et al., 1989), (Weese-Mayer et al., 1987), (Baley, 1991), (Leibovitz et al., 1997), (Welbel et al., 1996), (Campbell et al., 2000), (Sherertz et al., 1992), (Rowen, 2000), (Solomon et al., 1984), (Saiman et al., 2000)

Die Haut Früh- und Neugeborener mit einem Gestationsalter von weniger als 34 Wochen ist extrem dünn, weist ein unreifes Stratum corneum auf und kann somit keine volle Barrierefunktion übernehmen. Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko für transepidermialen Wasserverlust, Dermatitis und Infektionen. Rowen et al. haben gezeigt, dass eine tiefe Invasion von *Candida* spp. in die Dermis möglich ist und die Haut somit das primäre Portal der Erreger darstellt. Wird diese schwache kutane Barriere durch Katheter und Klebeband zerstört, beschleunigt das die Invasion der Pilze in den menschlichen Körper. Die Verweildauer der Katheter ist bei der Entwicklung einer invasiven Candidose von Bedeutung. (Evans and Rutter, 1986), (Melville et al., 1996), (Rowen et al., 1995), (Darmstadt et al., 2000), (Faix et al., 1989), (Ray and Wuepper, 1976)

Kolonisation mit *Candida* - Spezies

Die Kolonisation ist zwar der bedeutendste Risikofaktor für eine Infektion, aber eine nachgewiesene Kolonisation führt nicht zwangsläufig zu einer Infektion. Jeder Infektion geht eine Kolonisation mit dem jeweiligen Erreger voran. (Voss et al., 1994), (Huang et al., 1998)

Die Voraussetzung für die Kolonisation ist ein Kontakt zwischen Erreger und Wirt. Der vaginale Geburtsmodus ist eine Möglichkeit - und dadurch ein relevanter Risikofaktor zur Entwicklung einer invasiven Candidose. Nach Angaben von Ruhnke et al. ist der Geburtskanal in 37,9 % mit *Candida* spp. kolonisiert. Dabei kann es durch den direkten Kontakt zur kutanen Kolonisation des Neugeborenen kommen. Durch das Schlucken von vaginalen Sekreten kommt es zur Kolonisation im Gastrointestinaltrakt. Eine vorgeburtliche, intraamniotische Infektion des Kindes ist nur vereinzelt beschrieben worden. (Saiman, 1998), (Mazor et al., 1993), (Ruhnke et al., 1999)

Ruhnke et al. beschreiben eine Kolonisationsrate der Neugeborenen von 15,4 %, Baley et al. von 26,7 % bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500 Gramm. (Ruhnke et al., 1999), (Baley et al., 1986)

Eine Studie aus Göttingen zeigt eine Inzidenz von 8,8 % bei den frühgeborenen Patienten. (Harms et al., 1992)

Für die Manifestation der Erkrankung sind in erster Linie Wirtsfaktoren verantwortlich, vermutlich ist aber auch die vorhandene Keimzahl von Bedeutung. Die Frequenz der Infektionen mit *Candida* spp. bei Früh- und Neugeborenen ist in den letzten Jahrzehnten angestiegen und kann mit dem vermehrten Überleben von Hochrisiko - Frühgeborenen auf Grund einer verbesserten Intensivmedizin zum Teil erklärt werden. Kossoff et al. beschreiben einen Anstieg der Rate der Candidämien in den Jahren 1981 bis 1995 um das 15-fache. (Kossoff et al., 1998)

Die Inzidenz der neonatalen Candidose ist umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht: 0,6 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von mehr als 2500, 2 – 7 % der unter 1500, 10 % der unter 1000 und 20 % der Neugeborenen unter 800 Gramm entwickeln während des Aufenthaltes in einer neonatalen Intensivstation entweder eine Katheter - assoziierte oder eine disseminierte Candidose. (Baley et al., 1984), (Faix, 1984), (Stoll et al., 1996), (Butler and Baker, 1988), (Baley, 1991), (Faix

et al., 1989), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Rabalais et al., 1996), (Lee et al., 1998), (Weese-Mayer et al., 1987), (el Mohandes et al., 1994), (Karłowicz et al., 2000), (Campbell et al., 2000), (Rowen, 2000), (Saiman, 1998), (Harms et al., 1992)

Übertragung der *Candida* - Spezies

Obwohl die Akquisition von *Candida* spp. während des Geburtsvorganges eine häufige Möglichkeit der Übertragung von *Candida* spp. auf das Neugeborene darstellt, ist eine kongenitale Candidose als Folge einer intraamniotischen Infektion ebenso möglich. (Mazor et al., 1993), (Melville et al., 1996)

Reef et al. zeigten die Übertragungswege der *Candida* spp. auf die Neugeborenen auf und beschrieben folgende:

1. durch Übertragung von der Mutter auf das Kind (vertikale Transmission) und
2. durch den Kontakt mit der Umgebung des Kindes (horizontale Transmission).

Die Daten der Studie von Reef et al. zeigen, dass eine nichtperinatale, nosokomiale Übertragung der *Candida* spp. auf die Neugeborenen vorkommt. (Campbell et al., 2000), (Reef et al., 1998)

Daten von Campbell et al. und Faix et al. deuten darauf hin, dass *Candida albicans* bei Früh- und Neugeborenen häufiger vertikal als horizontal übertragen wird. Dabei sind nach Kujath et al. die *Candida* - Infektionen zu 60 % auf eine Manifestation während des Geburtsvorganges zurückzuführen. (Campbell et al., 2000), (Faix et al., 1995), (Kujath and Willital, 1998), (Alteras and Aryeli, 1980)

Andererseits belegen Finkelstein et al. und Reagan et al., dass der bevorzugte Mechanismus der Verbreitung innerhalb einer Neugeborenen - Intensivstation über die Hände der Schwestern und Ärzte erfolgt. (Finkelstein et al., 1993), (Reagan et al., 1995)

Weitere mögliche horizontale Übertragungswege werden meist im Zusammenhang mit der Verwendung von zentralen Venenkathetern, unsterilen Instrumenten, endotrachealer Intubation und Beatmung beschrieben. (Sherertz et al., 1992), (Solomon et al., 1986), (Verweij et al., 1997)

Antimykotika

Zur Therapie der systemischen Pilzinfektionen stehen folgende Substanzklassen von Antimykotika zur Verfügung. Diese gliedern sich in Polyenantibiotika, Imidazol – Derivate und 5-Fluorocytosin.

Polyenantibiotika

Die Gruppe der Polyenantibiotika umfasst eine Reihe von Verbindungen, deren gemeinsames Kennzeichen ein System aus 4-7 konjugierten Doppelbindungen ist.

Amphotericin B ist bei fast allen Pilzgattungen wirksam, jedoch mit unterschiedlicher **minimaler Hemmkonzentration (MHK)**. Intrinsische Resistenzen von *C. lusitaniae* sind bekannt. Der Wirkungstyp ist fungizid, sowohl bei proliferierenden als auch bei ruhenden Zellen. Eine sekundäre Resistenzentwicklung kommt praktisch nicht vor. Die selektive Wirkung auf Pilz- und Tierzellen beruht auf einer Interaktion der lipophilen Anteile der Polyene mit den Sterinen der Zellmembran. Für tierische Zellen mit sterinhaltigen Membranen sind die Polyenantibiotika zum Teil hochtoxisch. Wegen fehlender Resorption verursachen sie bei lokaler Anwendung keine systemischen Effekte. Bei systemischer Applikation sind die Polyenantibiotika mit einem Nebenwirkungsrisiko behaftet. Die Schädigung von Lysosomenmembranen in Nierentubuluszellen führt bei vielen Patienten (50 – 80 %) zu irreversiblen Nierenschäden. Häufig sind auch eine Suppression des Knochenmarks (30 – 50 %) sowie Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost und anaphylaktoide Reaktionen zu beobachten. Seit über 40 Jahren ist AmBD das bedeutendste Medikament der Therapie invasiver Pilzinfektionen. Trotz klinisch relevanter Nebenwirkungen hat es sich als Standard - Antimykotikum bewährt. Amphotericin B wird im Gegensatz zu Erwachsenen von Neugeborenen in der Regel besser vertragen. Das Verteilungsvolumen ist kleiner und die Clearance größer, die Spitzenserumkonzentration ist bei gleicher Dosierung beachtlich geringer. Gleichzeitig besteht ein umgekehrt reziprokes Verhältnis zwischen totaler Clearance und dem Patientengewicht. (van den Anker, 1997), (Hoesley and Dismukes W.E., 2002)

Die Liquorgängigkeit liegt nicht, wie bei Erwachsenen üblich, bei 2 – 4 % (Polak, 1979), sondern bei 40 - 90 % (Baley et al., 1990) der Serumkonzentration.

Empfehlungen über Gesamtdosen liegen bei 10 bis 20 mg/(kg KG) (Sanchez et al., 1991) beziehungsweise 25 mg/(kg KG) (Butler et al., 1990), wobei eine kumulative Dosis von 4000 mg nicht überschritten werden sollte. (Groll et al., 1998)

Lipidformulierungen

Liposomales Amphotericin B [AmBisome®] entspricht Amphotericin B in kleinen, unilamellären Liposomen (Durchmesser etwa 80 nm) und stellt eine höhere Plasmakonzentration und eine vergleichbare Sicherheit bei der Therapie als die konventionelle Formulierung zur Verfügung. Da die Toxizität hierbei reduziert wurde, können höhere Dosen als bei konventioneller Therapie mit AmBD verabreicht und höhere Plasmakonzentrationen erzielt werden. Die Hauptanreicherung des Pharmakons ist in der Leber und der Milz zu finden. (Tollemar et al., 2001)

Weitere Lipidformulierungen sind Amphotericin B Colloide Dispersion (ABCD)[Amphotec®] und Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) [Abelcet®], jedoch in Deutschland ohne Zulassung. Alle Anwendungen der lipoiden Formulierungen von AmB verursachen höhere Kosten. (Patel, 2000)

Amphotericin B in Fettemulsion

Es wurde zu experimentellen Zwecken versucht, 0,7 bis 2,2 mg AmBD / (kg KG*d) einer 20 %igen Fettemulsion, die der Ernährung des Frühgeborenen diene, zuzusetzen. (Kirsh et al., 1988)

Einige Studien konnten eine höhere renale und pulmonale Toxizität nachweisen, gleichzeitig ist die physiko - chemische Stabilität des AmBD kontrovers. Daten zur Effektivität beruhen auf Untersuchungen an zu wenigen Patienten, um diese Applikation empfehlen zu können. (Groll et al., 1998)

Tabelle 1: chemische und physikalische Eigenschaften von AmB – Formulierungen

	Mikrostruktur	Lipidgröße	Lipidkomponente	Amphotericin B Gehalt
AmBD	Mizelle	<25	Natriumdesoxychylat	-
ABL	Bandförmig	500-5000	Dimyristoylphosphatidylcholin, Dimyristoylphosphatidylglycerol	33%
ABCD	Diskoid	125	Cholesterylsulfat	50%
L-AmB	einlamelläres Vesikel (räumlich)	80-90	hydrogeniertes Phosphatidylcholin, Distearylphosphatidylglycerol Cholesterol	10%

Imidazol - Derivate (Azole)

Zu dieser Gruppe zählen Clotrimazol, Econazol, Miconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Tioconazol. Essentiell für die antimykotische Wirkung ist ein unsubstituierter Imidazolring, der über eine N-C-Bindung an das Restmolekül gebunden ist.

Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol in der Zellwand und ist somit überwiegend fungistatisch. Gegenüber Clotrimazol wurde bisher keine sekundäre Resistenzentwicklung beobachtet, gegenüber Miconazol können *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. unter Umständen rasch resistent werden. (Hahn et al., 1973)

Die meisten Isolate (> 90 %) einer Studie von Huang et al. waren zwar empfindlich auf Fluconazol, jedoch die Spanne der MHK - Werte sehr weit (0,25 bis >64 µg/ml). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine gute Empfindlichkeit des Pilzes gegenüber Fluconazol in *vitro* nicht zwangsläufig mit einer erfolgreichen Therapie in *vivo* korreliert. (Huang et al., 2001)

Chang et al. konnten die erhöhte Resistenz von *Candida* spp. gegenüber Itraconazol zeigen, ebenso Kreuzresistenzen innerhalb der Gruppe der Azole. (Chang et al., 2001), (van den Anker, 1992), (Muller et al., 2000)

Bei systemischer Gabe haben Fluconazol und Ketoconazol gelegentlich zu reversiblen Transaminasenanstiegen, selten zu zum Teil schweren Leberschäden geführt.

Miconazol verursacht Thrombophlebitiden (~ 40 %), nicht selten Fieber, Schüttelfrost (~ 10 %), Übelkeit, Juckreiz (~ 20 %) und gelegentlich eine Leukopenie, Thrombozytopenie und Leberfunktionsstörungen.

Die Resorption durch Haut und Schleimhäute ist sehr gering (< 3 %), die von Fluconazol, Itraconazol und Ketoconazol aus dem Magen-Darm-Trakt ausreichend bis gut. Fluconazol ist als orale und intravenöse Formulierung verfügbar. Bei der Dosierung per os wird die Absorption nicht durch Nahrungsmittel oder den gastralen pH-Wert verändert. Bis jetzt sind keine relevanten Nebenwirkungen bei Neugeborenen beschrieben worden.

Saxen et al. legten eine Dosisempfehlung für Neugeborene vor, wonach in der ersten Lebenswoche aufgrund des noch nicht voll aufgebauten Metabolismus mit einer verlängerten Halbwertszeit eine Dosierung von 5 - 6 mg/(kg KG) alle 72 Stunden gegeben werden sollte. In der zweiten bis vierten Lebenswoche kann dies auf 5 - 6 mg/(kg KG) alle 48 Stunden erhöht werden. Nach der vierten Lebenswoche ist eine tägliche Dosierung von 5 - 6 mg/(kg KG) möglich. (Saxen et al., 1993)

Da 80 % des Fluconazols unverändert im Urin ausgeschieden wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate die Dosis reduziert werden. Gleichzeitig ist ein exaktes Monitoring der Transaminasen angezeigt. (van den Anker et al., 1995)

Azole hemmen die Sterinsynthese und entziehen den Polyenen das Substrat ihrer Wirkung. Daraus resultiert ein möglicher Antagonismus.

5-Fluorocytosin

Flucytosin (5-Fluorocytosin) wirkt nur gegen Hefen und praktisch nicht gegen Schimmelpilze. Eine sekundäre Resistenzentwicklung bei primär empfindlichen Spezies ist häufig. Die Wirkung ist fungistatisch bis fungizid.

Für tierische Zellen ist Flucytosin wenig toxisch. Reversible Störungen der Hämatopoese kommen in ca. 10 % der Fälle vor. Weitere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, neurotoxische Erscheinungen und Transaminasenanstiege.

5-Fluorocytosin darf per os nur in den USA verabreicht werden. Daten belegen eine Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal von 90 %. Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form zu 80 – 90 % über die Nieren.

Systemische Mykosen durch Hefen können mit 5-Fluorocytosin behandelt werden, allerdings wird aufgrund der sekundären Resistenzentwicklung die Kombination mit Amphotericin B oder Fluconazol empfohlen. Ein positiver Aspekt bei der Therapie der *Candida* – Meningitis bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht ist die gute Liquorgängigkeit von Flucytosin. (Johnson et al., 1984).

Zurzeit gibt es zu wenige vergleichende klinische Daten über die Effektivität von Flucytosin in Kombination mit Amphotericin B bei der Therapie der neonatalen Candidosen. Verschiedene Studien konnten keine Nebenwirkungen bei den mit Flucytosin behandelten Neugeborenen zeigen (Johnson et al., 1984), (Ward et al., 1983). Baley et al. erfassten hingegen bei zwei (28,6 %) von sieben mit Flucytosin behandelten Neugeborenen nach Autopsie Lebernekrosen. (Baley et al., 1984)

Baley et al. zeigten eine veränderte durchschnittliche Halbwertszeit von 5-Fluorocytosin bei der Therapie Neugeborener. Sie erreicht doppelt so hohe Werte wie die von erwachsenen Personen. (Baley et al., 1990)

Die optimale Dosierung von und die Behandlungsdauer mit 5-Fluorocytosin sind unbekannt. In verschiedenen Studien lag der Dosisbereich zwischen 50 und 200 mg/(kg KG * d) und die Therapie erstreckte sich über 10 bis 120 Tage. (Baley et al., 1990)

Sorgfältiges Monitoring der Transaminasen und der Alkalischen Phosphatase im Serum muss während der Einnahme des Pharmakons genauso gewährleistet sein wie die Überwachung der Nierenfunktion und der Zahl der Blutzellen. Hämatologische Nebenwirkungen sind ab einer Serumkonzentration von über 100 mg/l zu erwarten. Bei der Dosisfindung sollte dieser Fakt berücksichtigt werden. Serumspiegelkontrollen sind obligat, Werte von 80 – 100 mg/l sind anzustreben und nicht zu überschreiten. (van den Anker, 1995)

II. Material und Methoden

Die Erhebungsstelle für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen der Erhebungsstelle für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) durchgeführt.

Im Juli 1992 wurde die "Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland" gegründet. Sie ist als Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin angegliedert.

Die ESPED dient der Gewinnung bundesweiter Daten zur Häufigkeit seltener pädiatrischer Erkrankungen, die obligat zur stationären Aufnahme führen.

Zur Supervision der Arbeit von ESPED ist ein Beirat gebildet worden. In diesem wissenschaftlichen Gremium sind vertreten: Epidemiologen, Pädiater, Vertreter von Institutionen der öffentlichen Gesundheit und bei Bedarf ein Jurist. Die neu vorgelegten Forschungsanträge werden auf ihre wissenschaftliche Qualität und Durchführbarkeit im Rahmen von ESPED geprüft. Fragestellungen mit Public Health - Relevanz wird der Vorzug gegeben. Der Beirat entscheidet, ob es zur Aufnahme kommt, ob noch weitere Informationen, Gutachten etc. einzuholen sind und anderes mehr.

Die ESPED bietet potentiell interessierten Untersuchern die Möglichkeit zur Bearbeitung wissenschaftlicher, insbesondere epidemiologischer Fragestellungen. Die Antragstellung erfolgt durch den Entwurf eines Exposees und eines Fragebogens. (von Kries and Göbel, 2001)

Der Erhebungsbogen

Epidemiologische Untersuchung der Pilzinfektionen in der Früh- und Neugeborenenperiode

Zur genauen Meldung des Auftretens einer Pilzinfektion in der Früh- und Neugeborenenperiode an die ESPED wurde ein vorgefertigter, standardisierter Fragebogen entwickelt. (siehe Anhang, Seite 94)

Trat im Zeitraum vom 01/01/1998 bis zum 31/12/1999 in einem Krankenhaus in Deutschland ein Fall einer neonatalen Pilzinfektion auf, so konnte dieses Ereignis durch die Erhebungsstelle für seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland an Prof. Dr. med. R. Roos, Studienleitung im München, gemeldet werden. Daraufhin erfolgte der Versand eines Erhebungsbogens an die betreffende Klinik, wo die jeweiligen Ärzte nach Entlassung des Patienten den Erhebungsbogen ausfüllten. Dieser wurde der Studienleitung in München zugesandt, um dann möglichst schnell digitalisiert und ausgewertet werden zu können.

Die Studienleitung ist somit durch die Arbeitsweise der ESPED allein auf die Angaben der Ärzte der einsendenden Klinik angewiesen.

Neben allgemeinen Angaben zur Anschrift der den Fall betreffenden Klinik und einem zuständigen Ansprechpartner wurden die relevanten Daten des jeweiligen Patienten erhoben. Zur Personalisierung dienten allein die fortlaufende ESPED - Nummer und die Initialen des Patienten. Das Geburtsdatum, angegeben in Monat und Jahr, folgte dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter der Mutter. Vor dem Hintergrund einer möglichen peripartalen Infektion des Kindes wurde der Geburtsmodus in spontan, vaginal operativ oder sektio caesarea untergliedert. Zur genaueren Analyse entschied sich die Studienleitung zur Modifikation des Erhebungsbogens nach 8 Monaten. Die zweite Fassung unterscheidet sich durch zusätzliche Angaben zu Geschlecht, einer möglichen Steroidgabe und deren Dauer.

Als Risikofaktoren der Pilzinfektion interessierte primär eine mögliche Antibiotikatherapie, welche einen kausalen Einfluss auf die Ätiologie der Pilzinfektion hat. Um eine Benennung der verwendeten Antibiotika wurde gebeten, ebenso die der Dosis und der Dauer der Gabe. Die Parameter der Beatmungssituation erfragte - im

Hinblick auf eine mögliche tracheale Infektionsquelle-, ob das Kind eine zusätzliche mechanische Atemhilfe benötigte. Diese konnte eine maschinelle Beatmung oder ein Nasen - CPAP sein. Der kurz vor der Infektion von dem Kind benötigte Sauerstoffbedarf sollte in Prozent FiO_2 angegeben werden. Vor dem Hintergrund einer mikrobiellen Einwanderungspforte wurden die Dauer der parenteralen Ernährung, Gabe intravenöser Fettemulsionen und Verwendung eines zentralen Venenkatheters erfragt.

Um relevante Marker finden zu können, wurde der erste Tag der Pilzinfektion mit besonderem Interesse betrachtet. Im Rahmen der Datenaufnahme wurde die maximal und minimal rektal gemessene Körpertemperatur während der Infektion angegeben. Als allgemeine pathologische Reaktionen des Patienten - im Sinne einer systemischen Pilzinfektion - konnten eine Zentralisation mit assoziiertem Blutdruckabfall, eine Tachykardie mit maximaler Frequenz, ein möglicher Katecholaminbedarf (inklusive Präparat und Dosis) gehäuft auftretende Apnoen, möglicher, auch wiederholter Intubationsbedarf, zunehmende Ateminsuffizienz inklusive Symptomatik oder auftretende Petechien dokumentiert werden. Des Weiteren folgte bei Verdacht eines Pilzwachstums am Glaskörper des Auges oder angrenzender Strukturen das Ergebnis einer Funduskopie.

Angaben über mögliche Herde in der Lunge, den Nieren, dem Skelett, den Gelenken, der Leber, im Zentralen Nervensystem oder anderen Lokalisationen konnten, wenn dokumentiert, angegeben werden. Pathologische Befunde in bildgebenden Verfahren konnten sich auf einen Verdacht stützen (wahrscheinlicher Befall), oder es konnte sich um klinisch gesicherte Diagnosen handeln. Hierbei mussten die Gründe/Erreger der Diagnosesicherung dargelegt werden.

In laborchemischen Untersuchungen wurden minimale und maximale Leukozytenkonzentrationen bestimmt, ebenso der maximale Wert des C-reaktiven Proteins, die minimale Thrombozytenzahl und bei Beteiligung des Zentralen Nervensystems die Liquorbefunde über den Zeitraum der *Candida* - Infektion. Die Liquoruntersuchung untergliederte sich in Glukosekonzentration, Eiweißgehalt, mögliche Zellzahlen bzw. das Auftreten von Erythrozyten.

Als die Studienleitung interessierende Isolationsorte für Pilzspezies stellten sich das Blut, der Liquor, der Urin, ein zentraler Venenkatheter, das Trachealsekret, Rachensekret oder eine chirurgische Wunddrainage dar. Ein freies Feld konnte weitere,

zum Teil atypische Isolationsorte festhalten. Bei dem speziellen Pilznachweis wurde der humanpathogene Pilz bestimmt, der sich aus dem dem Labor zugegangenen Material isolieren ließ. Sollte eine Resistenztestung gegenüber konventionellen Amphotericin B, Fluconazol und 5-Fluorocytosin erfolgt sein, konnte das Ergebnis dokumentiert werden.

Auf der nächsten Seite waren nähere Angaben zur Therapie der Pilzinfektion möglich. Eine Auswahl der allgemein gebräuchlichen Antimykotika wurde vorgegeben, bestehend aus: konventionellem Amphotericin B, Liposomalem Amphotericin B, Amphotericin B in Fettemulsion, 5-Fluorocytosin und Fluconazol. Andere Antimykotika konnten gegebenenfalls auch dokumentiert werden, ebenso die auftretenden Nebenwirkungen. Diese wurden in Elektrolytverluste, Kreatininanstieg, Thrombozytopenie, Transaminasenanstieg und Kardiotoxizität unterteilt. Klinisch relevante Beobachtungen hätten entscheidende Auswirkungen auf Durchführung, Dauer bzw. Abbruch einer antimykotischen Therapie.

Als Therapieergebnis konnte geheilt, verstorben oder Rezidiv nach jeweiliger Behandlungsdauer angegeben werden. Falls eine weitere Pilzinfektion auftrat oder es zu einer Defektheilung kam, konnte dies auch dokumentiert werden. Die zeitlichen Normalisierungen des CRP und der Thrombozyten stellten den letzten Punkt des Befragungsbogens dar.

Definitionen

Einteilung nach dem Geburtsgewicht (Standard)

„Extreme low birth weight“ (ELBW) infants entsprechen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g, „very low birth weight“ (VLBW) infants einem Geburtsgewicht von über 1000 g, jedoch unter 1500 g. (Baley et al., 1986)

Einteilung nach dem Geburtsgewicht (Studienleitung)

Aufgrund des Alters der Festlegung wurde die Gruppe der „extreme low birth weight“ infants auf Geheiß der Studienleitung noch einmal in 2 Untergruppen unterteilt. Die erste mit einem Geburtsgewicht kleiner 750 g und die zweite mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 und 1000g.

Diagnoseeinteilung

Von der Studienleitung wurde eine Einteilung der Diagnose in gesichert, wahrscheinlich und möglich vorgenommen. Die Früh- und Neugeborenen wurden zum besseren Verständnis der Infektion und zur Relevanzabschätzung nach dem Isolationsort des Pilzes eingeteilt. So entstanden 3 Gruppen, mit der Erwartung, diese würden sich signifikant im Verlauf der Infektion unterscheiden.

Die Gruppe der

1. Sicheren Diagnose

Der Pilzstamm konnte in Kulturen vom Blut, einem zentralen Venenkatheter, dem Liquor cerebrospinalis oder eines Peritoneal- oder Pleuraabstriches bzw. -punktates nachgewiesen werden.

2. Wahrscheinlichen Diagnose

Mindestens ein Pilzstamm wurde entweder

- a) in Kulturen des Trachealsekretes allein,
- b) im Trachealsekret und mindestens einem anderen Isolationsort
- c) oder in mehreren (>1) anderen Isolationsorten gleichzeitig nachgewiesen, so zum Beispiel in Rachen- oder Magensekret, Hautabstrich oder im Urin.

3. Möglichen Diagnose

Diese stützt sich nur auf einen solitären Isolationsort, wie zum Beispiel einen Nachweis im Urin (Mikroskopie oder Kultur) oder der Kultur eines Hautabstriches. Sollte der alleinige Isolationsort allerdings schon von einer anderen Definition abgedeckt werden, kommt diese zum Tragen.

Statistische Verfahren

Alle Daten wurden in einer Tabelle (Programm: Microsoft Excel aus Microsoft Office 2002, Hersteller: Microsoft Corporation 1983 - 2001) erfasst. Es existiert keine Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten ohne Pilzinfektion. Zu jedem einzelnen Kriterium wurden die Gruppen mit „sicherer“ und „wahrscheinlicher bzw. möglicher“ Pilzinfektion miteinander verglichen. Ein Signifikanznachweis ist somit erschwert, da alle Patienten mindestens eine Pilzspezies akquirierten.

Students t-Test

Bei Daten, die als numerische Werte erfasst wurden, wurden Anzahl, Mittelwerte und Varianz berechnet. Es wurde der Signifikanzlevel mit Hilfe des Studentischen t-Testes bestimmt. Werte $p \leq .05$ gelten als signifikant. Der t-Test weist aus, ob das arithmetische Mittel der Stichprobe sich signifikant vom arithmetischen Mittel der Grundgesamtheit unterscheidet. Der t-Test nutzt die Information, dass die Stichprobenverteilung des arithmetischen Mittels bei normalverteilter Grundgesamtheit ebenfalls normalverteilt ist.

χ^2 - Test

Der χ^2 - Test dient zum Vergleich zweier Wahrscheinlichkeiten mit Hilfe einer Vierfeldertafel bei nichtnumerischen Werten. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq .05$ gewählt.

Fisher - Test

Der Fisher - Test ist eine Sonderform des χ^2 - Testes. Mit Hilfe der hypergeometrischen Verteilung kann man exakt die Wahrscheinlichkeit bestimmen, mit der bei gegebenen univariaten Randverteilungen eine bestimmte Häufigkeit in den vier Feldern der Tabelle auftritt. Es wurde ein Signifikanzniveau $p \leq .05$ gewählt.

Eine Überprüfung der Ergebnisse wurde von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. E. Liebscher, Fakultät für Mathematik, Technische Universität Ilmenau, vorgenommen.

III. ERGEBNISSE

Im Studienzeitraum von Januar 1998 bis Dezember 1999 nahmen insgesamt 77 Kinderkliniken aus 14 der 15 Bundesländer Deutschlands an vorliegender Studie teil. Die teilnehmenden Kinderkliniken sind nicht gleichmäßig in der Republik verteilt, es ergaben sich regionale Häufungen: Die Städte München und Erlangen sind überrepräsentiert, aus dem Bundesland Sachsen-Anhalt wurde kein Fall gemeldet.

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 147 Fälle neonataler Pilzinfektionen an die ESPED - Zentrale gemeldet. Ein Fall konnte nicht berücksichtigt werden, da er nicht den Kriterien der Studie entsprach. Es handelte sich um eine Infektion mit dem Zytomegalievirus. Bei 9 der Studienleitung gemeldeten Fälle erfolgte keine Weiterleitung des Erhebungsbogens an die Studienzentrale, so dass diese bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

Insgesamt wurden 137 (93,8 %) Fallmeldungen ausgewertet.

Angaben zur Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Geschlechtsverteilung

Im Studienzeitraum wurden 69 männliche und 47 weibliche Patienten gemeldet, bei 21 Patienten war das Geschlecht nicht angegeben worden. Es ergibt sich eine Verteilung der Patienten von männlichen zu weiblichen Patienten von 1,5 : 1.

46,4 % aller männlichen und 63,8 % aller weiblichen Patienten entwickelten eine sichere Infektion, damit ergibt sich ein 1,375fach höheres Risiko der weiblichen Patienten, an einer sicheren Pilzinfektion zu erkranken ($p=0.088$). Die Überlebensrate zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weibliche Patienten ($p=0.308$).

Geburtsmodus

Von 137 Patienten wurden 81 (59,1 %) per sektio caesarea entbunden, 54,3 % von ihnen entwickelten eine gesicherte Infektion.

56 der 137 Patienten wurden spontan (vaginal) entbunden, von diesen entwickeln

57,4 % eine gesicherte Infektion. Der Unterschied beider Geburtsmodi erreicht weder im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung einer gesicherten Pilzinfektion ($p=0.726$), noch im Punkt der Überlebensrate Signifikanz ($p=0.178$).

Gestationsalter

Gemeldet wurden 131 (95,6 %) Frühgeborene mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 25+6 Wochen, Median 25+1 Wochen, im Bereich zwischen 22+0 und 36+0 Wochen.

Gemeldet wurden 6 (4,4 %) reife Neugeborene, ihr durchschnittliches Gestationsalter beträgt 40+3 Wochen. Der Medianwert des Gestationsalters liegt bei 40+0 Wochen im Zeitraum von 36+0 bis 41+4 Wochen.

Zwar weisen Patienten mit geringem Gestationsalter nicht signifikant häufiger eine sichere Pilzinfektion auf ($p=0.317$), jedoch signifikant ($p=0.031$) mehr Patienten vorliegender Studie mit geringem Gestationsalter versterben.

Geburtsgewicht

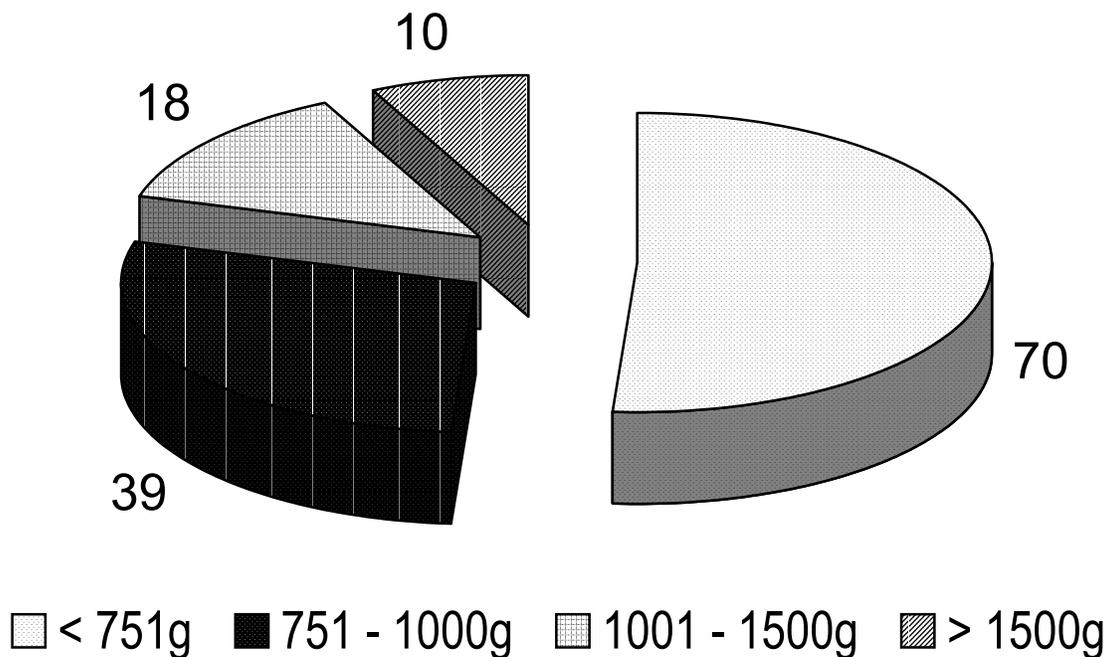


Abbildung 1: Geburtsgewichtsverteilung aller Patienten

In der Gruppe der „very low birth weight infants“ (1000g – 1500g) sind 18 (13,1 %) Patienten, gesamt zeigen 127 (92,7 %) Patienten ein Geburtsgewicht von weniger als 1500g. In der Gruppe der „extreme low birth weight infants“ mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 Gramm sind 109 (79,6 %) Patienten.

39 (28,5 %) dieser Frühgeborenen hatten ein Geburtsgewicht \geq 751g, 70 (51,1 %) von weniger als 751g [Median 640g, Durchschnitt: 621g]. 39 (55,7 %) dieser entwickelten im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes eine sichere Infektion.

Von 39 (28,5 %) „extreme low birth weight infants“ mit einem Geburtsgewicht von 751g bis 1000g [Median 830g, Durchschnitt: 850g] wurde bei 20 (51,3 %) unreifen Frühgeborenen der Verlauf einer gesicherten Pilzinfektion registriert.

In der Gruppe der „very low birth weight infants“ mit einem Geburtsgewicht von 1000g bis 1500g wurden 18 (13,1%) unreife Frühgeborene [Median 1205g, Durchschnitt: 1218g] erfasst. 12 (66,7 %) entwickelten eine sichere Pilzinfektion.

10 (7,3 %) reife Neugeborene wiesen ein Geburtsgewicht von mehr als 1500g [Median 2794g, Durchschnitt: 2780g] auf. Vier (40 %) dieser Patienten entwickelten eine sichere Pilzinfektion.

Einen Vergleich zwischen den Gruppen „sichere“, „wahrscheinliche“ und „mögliche“ Infektion gibt nachfolgende Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2: Risikoverteilung einer sicheren Pilzinfektionen nach Geburtsgewicht

Geburtsgewicht	< 750 g	751–1000 g	1001-1500 g	>1500 g
<i>1. Anzahl sicherer Infektionen</i>	39	20	12	4
<i>2. Anzahl möglicher und wahrscheinlicher Infektionen</i>	31	19	6	6
<i>3. Anzahl der Patienten (1.+2.)</i>	70	39	18	10
<i>4. Inzidenz der sicheren Pilzinfektion innerhalb der Gruppe</i>	55,7 %	51,3 %	66,7 %	40 %

Patienten dieser Studie, die verstorben sind, wiesen ein signifikant geringeres Geburtsgewicht ($p=0.05$) als die überlebenden Patienten auf.

Angaben zur antibiotischen Therapie

Zur Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionen wurde bei 127 (92,7 %) der 137 Neugeborenen vor Manifestation der Pilzinfektion mit Antibiotika behandelt.

Folgende Substanzgruppen wurden verwendet: Peptidantibiotika, Aminoglykoside, Cephalosporine der III. Generation, penicillinasefeste Penicilline, Penicilline, Makrolide, Dihydropeptidaseinhibitoren und Sulfonamide. Antibiotikagabe hat in vorliegender Studie keinen signifikanten ($p=0.348$) Einfluss auf die Entwicklung einer sicheren Infektion. Patienten dieser Studie, die Antibiotika erhalten, verstarben genauso häufig ($p=1.000$) wie Patienten ohne diese Medikation.

Angaben zur Therapie mit Steroiden

Aufgrund des modifizierten Fragebogens konnte nur bei 107 (78,1 %) der 137 Patienten eine potentielle Steroidgabe erfasst werden. 60 (56,1 %) dieser erhielten demnach mindestens einmal Pharmaka dieser Substanzgruppe.

Nicht signifikant ($p=0.246$) mehr Patienten, die Steroide erhielten, entwickelten eine sichere Pilzinfektion. Im Punkt des Therapieergebnis ist die Steroidgabe ein unabhängiger Faktor ($p=1.000$), diese beeinflusst das Therapieergebnis in vorliegender Studie nicht.

Angaben zur klinischen Situation

Beatmung

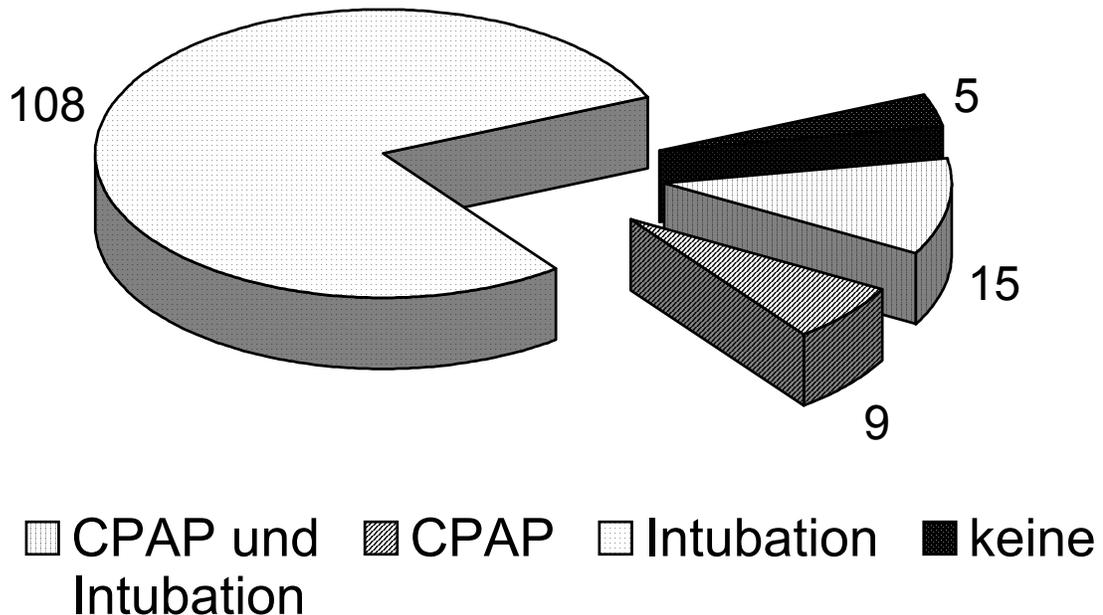


Abbildung 2: Darstellung der mechanischen Ventilationshilfen aller Patienten

Über die Gesamtdauer der Intubation und Beatmung kann keine Aussage getroffen werden, da auf Grund der Fragebogentechnik nur eine einfache ja/nein Antwort möglich war.

132 (96,4 %) von 137 Neugeborenen benötigten mindestens einmal eine Atemhilfe.

108 (78,8 %) Neugeborene waren mindestens einmal intubiert und beatmet gewesen, 60 (55,5%) dieser Patienten entwickelten eine sichere Pilzinfektion.

Bei 9 (6,6 %) Patienten wurde mit kontinuierlicher, nasaler Überdruckbeatmung (nCPAP) der zusätzliche Sauerstoffbedarf gedeckt. In dieser Gruppe kam es bei 5 (55,5 %) Patienten zu einer sicheren Pilzinfektion.

15 (10,4 %) Frühgeborene erhielten beide Maßnahmen, Intubation und nCPAP. In ihrer Gruppe kam es bei 8 (53,3 %) Patienten zu einer sicheren Pilzinfektion.

5 (3,6 %) Neugeborene benötigten keine Atemhilfe. 2 (40 %) Patienten zeigten Symptome einer sicheren Pilzinfektion.

Es zeigt sich weder im Hinblick auf die Entwicklung einer sicheren Pilzinfektion ($p=0.658$) noch auf das Therapieergebnis ($p=0.584$) ein signifikanter Einfluss einer mechanischen Beatmung.

Parenterale Ernährung und parenterale Zugänge

117 (85,4 %) Neugeborene wurden durchschnittlich 18,6 Tage (Bereich 1 bis 69 Tage) parenteral ernährt. 66 (56,4 %) von ihnen entwickelten eine sichere Pilzinfektion, Signifikanz wird nicht erreicht ($p=0.226$). Patienten mit parenteraler Ernährung verstarben häufiger, jedoch nicht signifikant vermehrt ($p=0.107$).

83 Neugeborene erhielten durchschnittlich über 15,8 Tage (Bereich von 1 bis 60 Tage) lang intravenöse Fettemulsionen. 49 (59,0 %) zeigten eine sichere Pilzinfektion ($p=0.159$). Signifikant ($p=0.012$) mehr Patienten, die intravenös Fette bekamen, verstarben.

Bei 113 Neugeborenen lag durchschnittlich 15,5 Tage (Bereich von 1 bis 80 Tage) ein zentraler Katheter in situ. 63 (55,8 %) dieser Patienten entwickelten eine sichere Pilzinfektion ($p=0.062$). Diese hohe Korrelation zeigt, dass der zentrale Venenkatheter als Risikofaktor einer invasiven *Candida* – Infektion zu werten ist. Bei der Überlebensrate von Patienten mit zentralen Kathetern kann keine Signifikanz gegenüber Patienten ohne zentrale Katheter gezeigt werden ($p=0.206$).

Angaben über eventuell durchgeführte Wechsel der Katheter wurden nicht gemacht.

Tabelle 3: parenterale Zugänge

	Parenterale Ernährung	Ernährung mit Fetten	Zentrale Venenkatheter
Anzahl der Patienten	117	83	113
Durchschnittliche Dauer in Tagen	18,6	15,8	15,5
Median	14,0	11,0	11,0

Klinik am 1. Tag der Pilzinfektion

Körpertemperatur am Tag der Diagnosestellung

Die durchschnittliche Temperatur aller Patienten am ersten Tag der Pilzinfektion lag bei 37,9 °C, diese in Bereichen von minimal 36,8 °C bis maximal 40,0 °C (Median 37,8 °C). Von 34 (26 %) Patienten mit einer Körpertemperatur unter 37,5 °C kam es bei 20 (58,8 %) zu einer sicheren Pilzinfektion. 85 (63 %) Patienten wiesen eine Körpertemperatur zwischen 37,5 °C und 38,5 °C auf, 44 (51,7 %) dieser Patienten hatten eine sichere Pilzinfektion. Von 14 Patienten mit einer Körpertemperatur größer 38,5 °C entwickelten 8 (51,7 %) eine gesicherte Infektion.

Tabelle 4: Körpertemperatur der Patienten am ersten Tag der Pilzinfektion

	< 37,5 °C	37,5 bis 38,5 °C	> 38,5 °C
Anzahl	34	85	14
Durchschnittlich	37,2	37,9	39,1
Median	37,2	38,0	39,0

Die Durchschnittswerte für die Körpertemperatur betragen 37,8 °C innerhalb der Gruppe der wahrscheinlichen und möglichen Pilzinfektion, 37,9 °C in der Gruppe der sicheren Infektion. Es zeigen sich weder in diesem Punkt ($p=0.242$), noch im Punkt des Therapieergebnisses signifikante Unterschiede ($p=0.203$).

Angaben zu klinischen Symptomen

Die in vorliegender Studie abgefragten klinischen Symptome, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer systemischen Pilzinfektion standen, waren: Intubationsbedarf, gehäuften Apnoen, Zentralisation, Katecholaminbedarf, Tachykardie, zunehmende Ateminsuffizienz und Petechien.

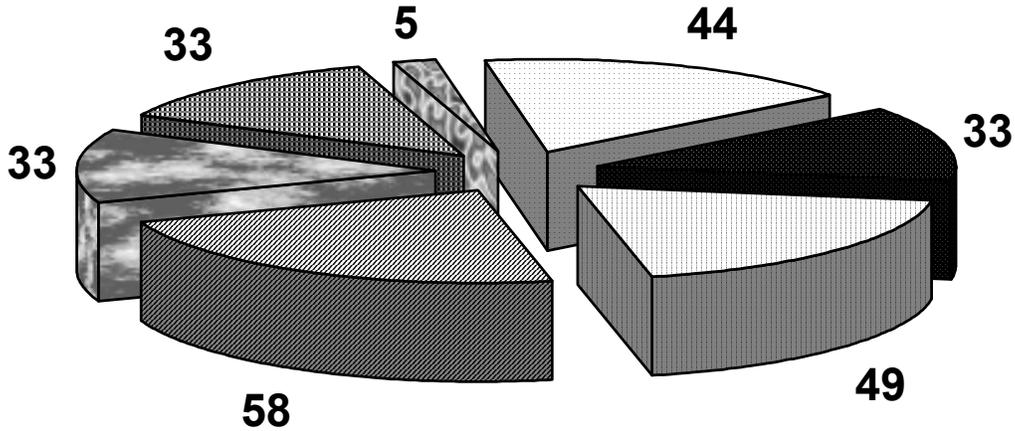


Abbildung 3: Klinische Symptome

Bei 25 Patienten wurden keine klinischen Zeichen dokumentiert, bei 41 Patienten ein Symptom, 27 Patienten zeigten zwei Symptome, 28 drei, 8 Patienten zeigten vier und weitere 8 mehr als 4 Symptome.

Signifikant ($p=0.046$) mehr Patienten mit mindestens einem beobachtetem Symptom entwickeln eine sichere Pilzinfektion.

Tabelle 5: Symptomverteilung (Anzahl)

Symptome	0	1	2	3	4	>4
Anzahl	25	41	27	28	8	8
Davon sichere Infektion	9	26	14	15	4	4
Prozent sichere Infektion	36 %	63 %	52 %	54 %	50 %	50 %

Die klinischen Symptome und deren Häufigkeit bei den 137 Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle 6 aufgeführt. Die Assoziation der einzelnen Symptome mit einer sicheren Pilzinfektion zeigen die Spalten 4 und 5.

Tabelle 6: klinische Symptome der 112 Patienten

Symptomatik	Patientenzahl	%	Davon sichere Infektion	%	p=
Intubationsbedarf	58	<i>23</i>	37	<i>63,8</i>	<i>0.083</i>
gehäuften Apnoen	49	<i>19</i>	29	<i>60,0</i>	<i>0.474</i>
Zentralisation	44	<i>17</i>	24	<i>54,5</i>	<i>1.000</i>
Katecholaminbedarf	33	<i>13</i>	24	<i>72,7</i>	<i>0.026</i>
Tachykardien	33	<i>13</i>	20	<i>57,2</i>	<i>0.430</i>
zunehmende Ateminsuffizienz	33	<i>13</i>	18	<i>54,5</i>	<i>1.000</i>
Petechien	5	<i>2</i>	2	<i>40</i>	<i>0.658</i>
Keine Symptome	25	<i>18</i>	9	<i>36</i>	<i>0.046</i>

Signifikant mehr Patienten, die einen Katecholaminbedarf hatten, entwickeln eine sichere Pilzinfektion. Ein Risikofaktor einer neonatalen Candidose, der Intubationsbedarf, ist hier ebenso assoziiert, erreicht aber das Signifikanzniveau nicht.

Signifikant mehr Patienten mit Katecholaminbedarf ($p=0.0001$), Zentralisation ($p=0.0081$) und zunehmender Ateminsuffizienz ($p=0.039$) versterben.

In den folgenden Punkten kann keine Signifikanz für den Punkt des Therapieergebnisses gezeigt werden: Intubationsbedarf ($p=0.371$), gehäuften Apnoen ($p=0.649$), Tachykardie ($p=0.797$). Petechien treten in vorliegender Studie als unabhängiges Symptom auf ($p=1.000$).

Einzelne Isolationsorte

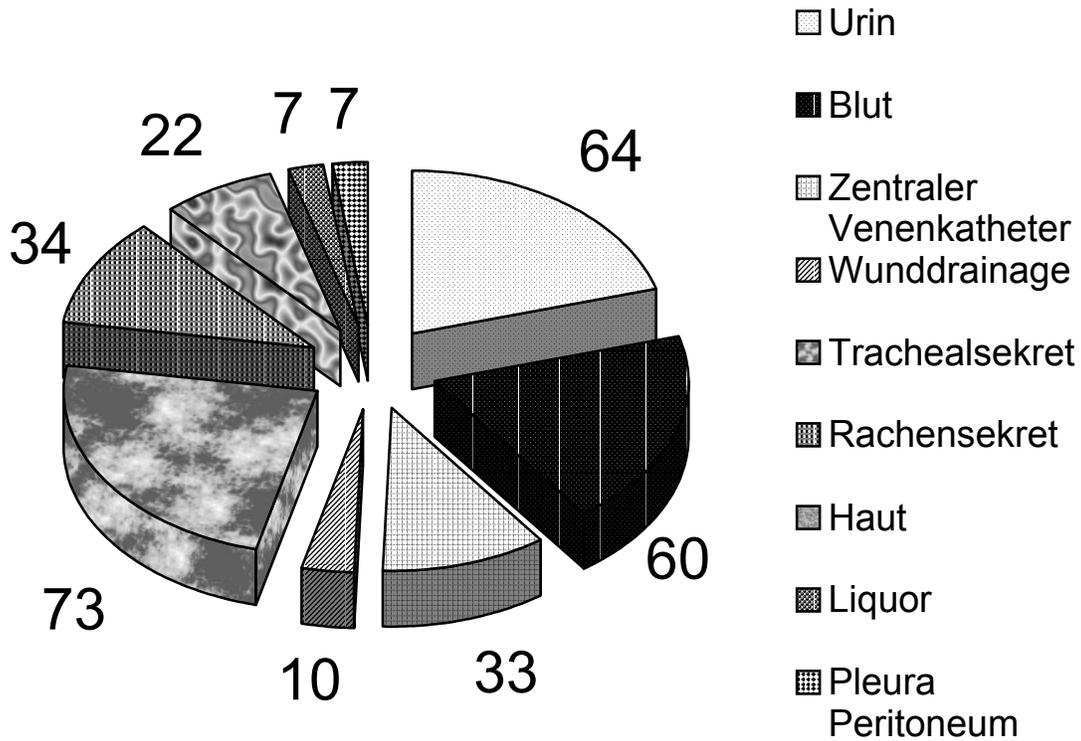


Abbildung 4: Isolationsorte der Pilze

Pilze konnten durch Kultivierung aus Blut, Liquor, Sekreten und Abstrichen folgender Lokalisationen bei den Patienten dieser Studie nachgewiesen werden.

Tabelle 7: Isolationsorte der Pilze

Isolationsort	Anzahl	Häufigkeit in %
Blutkultur	60	18
Zentraler Venenkatheter	33	11
Trachealsekret	73	24
Urin	64	18
Stoma-, Rachen- oder Magenabstriche	34	12
Hautabstriche	22	7
Wunddrainage	10	4
Liquor	7	3
Pleura- bzw. Peritonealabstrich	7	3

Ein Nachweis von Pilzspezies im Abstrich von Pleura/Peritoneum ($p=0.0023$) und Liquor ($p=0.021$) ist signifikant mit dem Versterben von Patienten vorliegender Studie assoziiert. Bei anderen Isolationsorten kann keine Signifikanz nachgewiesen werden: Rachensekret ($p=0.127$), Zentraler Venenkatheter und/oder Blut ($p=0.251$), Haut ($p=0.237$), Trachealsekret ($p=0.377$), Urin ($p=0.511$) und Wunddrainage ($p=0.689$).

Diagnoseeinteilung

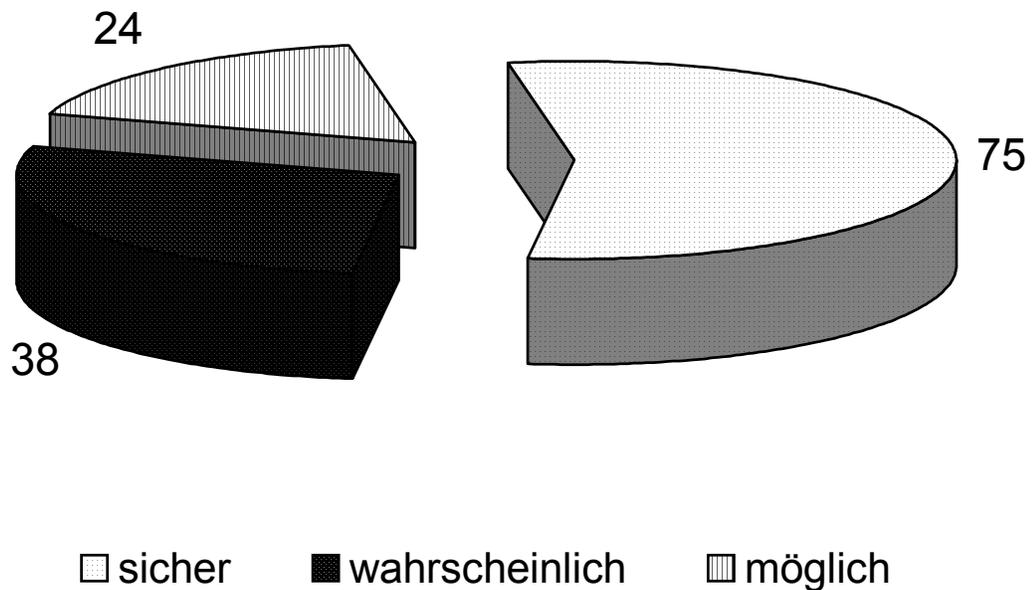


Abbildung 5: Falldefinitionen

Die Studienleitung traf die Entscheidung, die 137 Patienten in 3 Hauptgruppen, nach den Isolationsorten zusammengefasst, einzuteilen. Es ergeben sich 75 (54,7 %) sichere, 38 (27,7 %) wahrscheinliche und 24 (17,5 %) mögliche Pilzinfektionen.

Patienten mit einer sicheren Infektion versterben signifikant ($p=0.025$) häufiger als Patienten mit einer wahrscheinlichen oder möglichen Pilzinfektion.

Dieser signifikante Unterschied zeigt sich nicht beim Vergleich der Gruppen der Patienten mit möglicher und wahrscheinlicher Pilzinfektion. ($p=0.243$)

Erregerspektrum

Als Erreger wurden identifiziert: 101 *Candida albicans*, 16 *C. parapsilosis*, 5 *C. tropicalis*, 5 *C. glabrata*, 2 *C. kefyr*, 2 *C. famata*, jeweils ein *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. lusitaniae*, 4 *Aspergillus fumigatus*. In 5 Fällen war die Erregerangabe der betreffenden Klinik ein Pilz der Gattung „*Candida*“, eine nähere Bestimmung der Spezies wurde nicht dokumentiert.

Es kam in 7 Fällen zu der Isolation von verschiedenen Pilzspezies beim selben Patienten. Auch konnte 1 Rezidiv einer *Candida* - Infektion beobachtet werden.

Der Nachweis von 101 *Candida albicans* ist mit einer Rate der sicheren Pilzinfektion bei 57 (56,4 %) Patienten assoziiert. 16 Infektionen mit dem Erreger *Candida parapsilosis* führten bei 12 (75 %) Fällen zu einer sicheren Pilzinfektion. Bei allen anderen *Candida* spp. treten zu geringe Fallzahlen auf, eine weitere Differenzierung erübrigt sich somit.

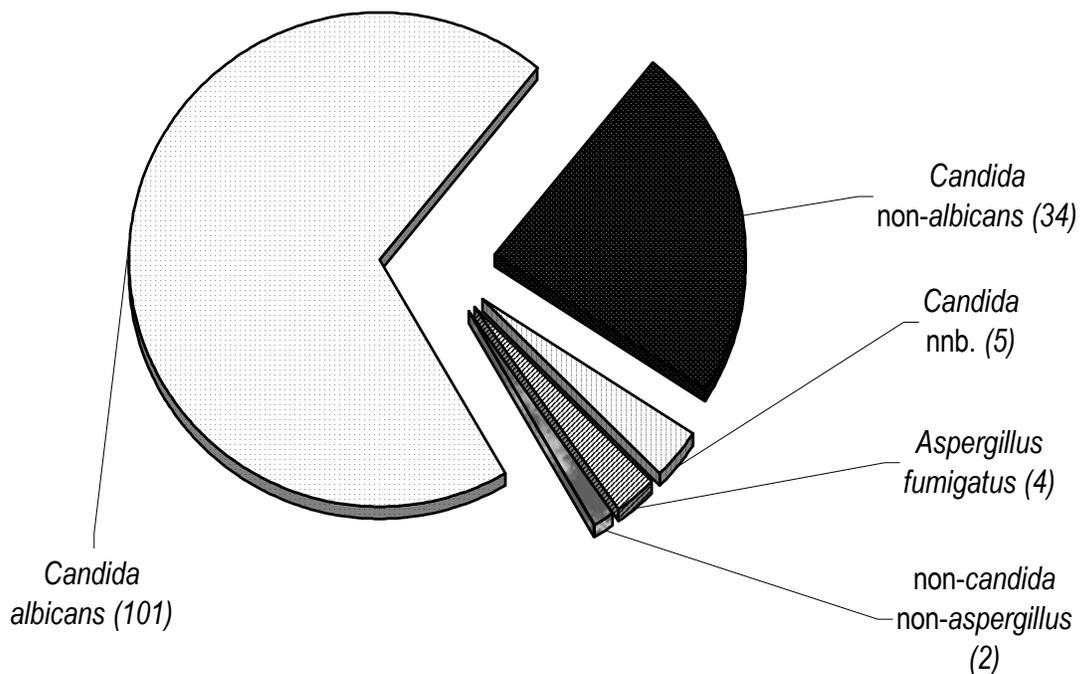


Abbildung 6: Vereinfachtes Erregerspektrum

Das Erregerspektrum des Patientenkollektives vorliegender Studie besteht aus 101 Isolaten von *Candida albicans*, 34 non-*albicans* spp. und weiteren 5 *Candida* spp., die nicht weiter differenziert wurden. Es wurden 4 Infektionen, verursacht durch *Aspergillus* spp., dokumentiert. In 2 Fällen wurde der Studienleitung eine non-*Candida* / non-*Aspergillus* spp. Infektion gemeldet, Erreger waren *Saccaromyces* spp. (n=1) und *Mucor* spp. (n=1).

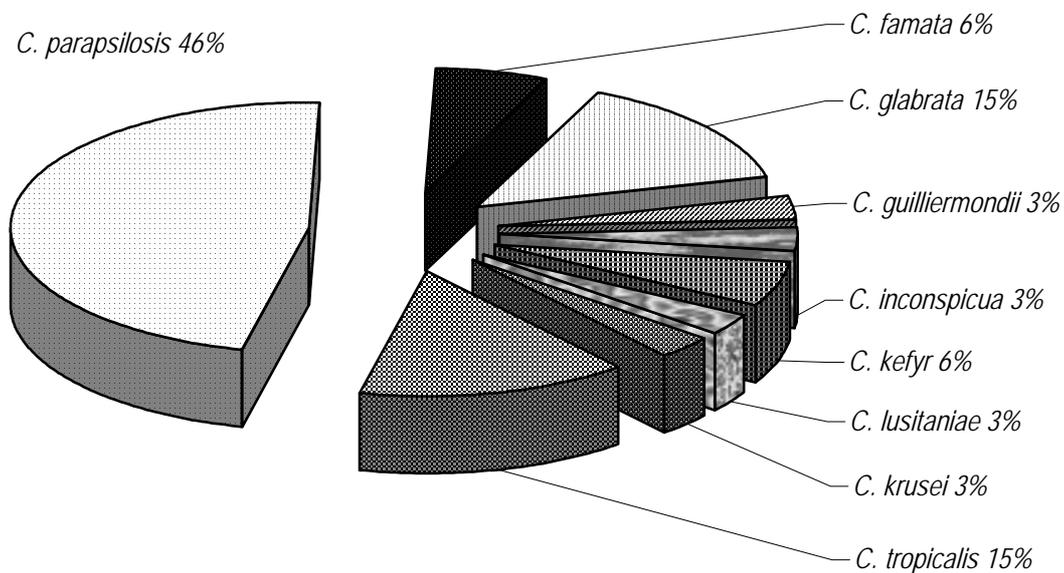


Abbildung 7: Erregerspektrum der non-*albicans* spp.

Weder die Gruppe der Patienten, bei denen *Candida albicans* (p=0.561), noch die Gruppe der Patienten, bei denen *Candida parapsilosis* (p=0.110) nachgewiesen wurde, ist signifikant häufiger mit einer sicheren Infektion assoziiert.

Die Daten zeigen keine Signifikanz im Punkt der Überlebensrate bei *Candida albicans* (p=0.462). Das Therapieergebnis korreliert nicht mit der Präsenz dieser Pilzspezies. In diesem Punkt ist das Auftreten von *Candida parapsilosis* (p=1.000) ein unabhängiger Faktor.

Klinische Chemie

Leukozyten

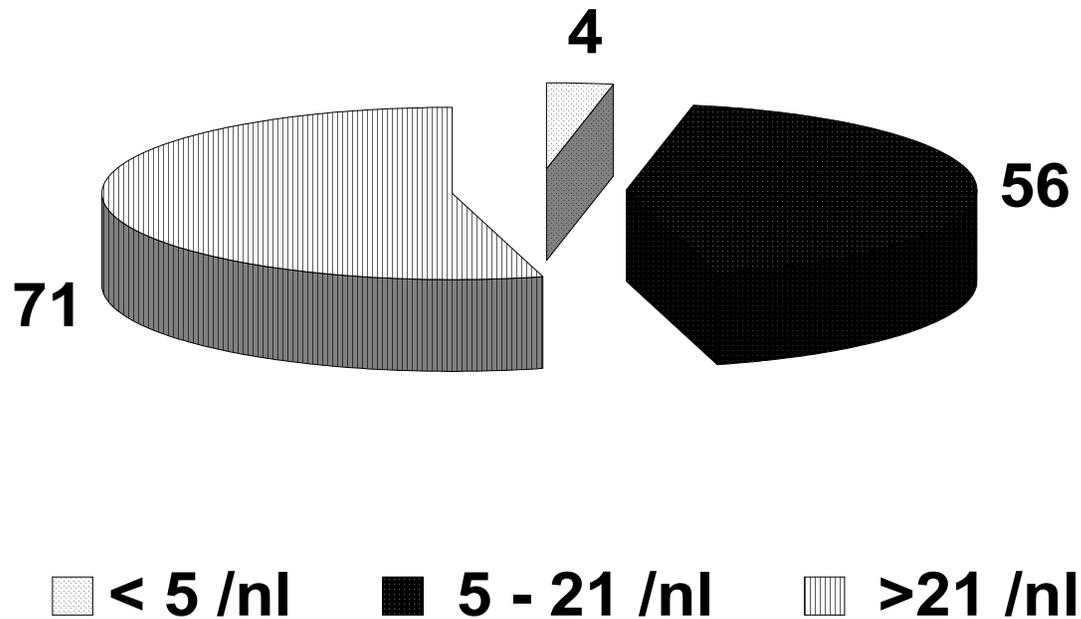


Abbildung 8: Leukozytenwerte der Patienten

Der Normbereich der Leukozyten wurde von Dr. Tschentscher, Speziallabor für Frühgeborene, übernommen. (Dr.Tschentscher, 2002)

Von 131 Patienten vorliegender Studie zeigten 4 (3,1 %) eine Leukozytopenie mit Werten kleiner 5 /nl, 71 (54,2 %) eine Leukozytose mit Werten über 21 /nl. 56 (42,7 %) Patienten zeigten Leukozytenwerte im Normbereich zwischen 5 und 21 /nl. Eine Übersicht nach Falldefinition zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Leukozytenwerte

Patienten	Gesamt (%)	Sicher (%)	Wahrscheinlich (%)	Möglich (%)
Leukozytopenie	4 (3,1)	4 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Normbereich	56 (42,7)	30 (8,3)	12 (34,3)	14 (60,9)
Leukozytose	71 (54,2)	39 (80,5)	23 (65,7)	9 (39,1)

Die Leukozytenwerte der Patienten zeigen weder signifikante Assoziation zu einer gesicherten Pilzinfektion ($p=0.392$), noch zu dem Therapieergebnis ($p=0.299$).

Thrombozyten

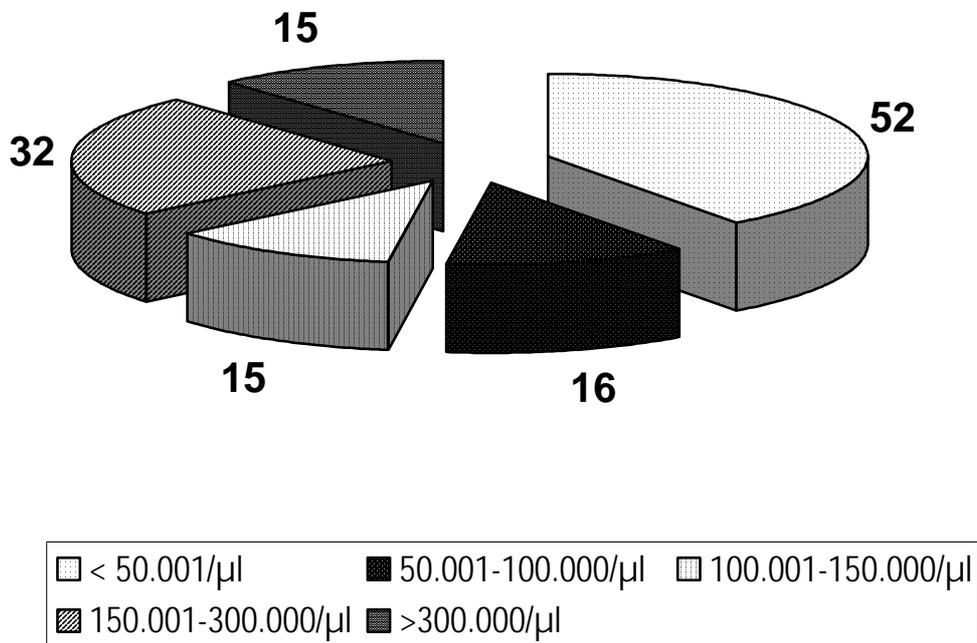


Abbildung 9: Thrombozytenwerte der Patienten

Die Daten vorliegender Studie zeigen 83 (63,8 %) Patienten mit Thrombozytopenie, entsprechend Werten kleiner 150.000/ μ l, 32 (24,6 %) Patienten mit Thrombozytenwerten im Normbereich von 150.000 bis 300.000/ μ l und 15 (11,5 %) Patienten mit Werten größer 300.000/ μ l, einer Thrombozytose entsprechend. Bei 7 Patienten wurden keine Thrombozytenwerte auf dem Erhebungsbogen vermerkt. Eine genaue Übersicht der Thrombozytenwerte und Differenzierung nach Falldefinition zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Thrombozytenwerte der Patienten

Patienten	Gesamt (%)	Sicher (%)	Wahrscheinlich (%)	Möglich (%)
Thrombozytopenie	83 (63,8)	58 (80,3)	13 (31,1)	12 (52,2)
Normbereich	32 (24,6)	10 (14,8)	14 (40)	8 (34,8)
Thrombozytose	15 (11,5)	4 (5,6)	8 (22,9)	3 (13)

Die einzelnen Gruppen betrachtend, sind verschieden starke Assoziationen zum Ausprägungsgrad der Pilzinfektion sichtbar.

52 (39 %) Patienten mit einer Thrombozytopenie (< 50.000/ μ l) entwickeln in 39 (75 %) Fällen eine sichere Pilzinfektion. Von 16 (12 %) Patienten mit einer Thrombozytopenie (50.000/ μ l - 100.000/ μ l) zeigen 9 (56,2 %) eine sichere Pilzinfektion. Bei 10 der 15 (12%) Patienten mit Thrombozytopenie (100.000/ μ l - 150.000/ μ l) kam es zu einer sicheren Infektion. Das entspricht einer Rate von 67 %.

Von 32 (25 %) Patienten mit regulären Thrombozytenwerten (150.000/ μ l - 300.000/ μ l) zeigten 10 (32 %) eine sichere Pilzinfektion.

15 (12%) der Patienten zeigten Zeichen einer Thrombozytose (> 300.000/ μ l).

4 (27 %) Patienten entwickelten sichere Pilzinfektion.

Niedrige Thrombozytenwerte sind signifikant ($p=0.0002$) mit einer sicheren Pilzinfektion assoziiert. Patienten mit Thrombozytopenie versterben signifikant ($p=0.003$) häufiger.

C-reaktives Protein

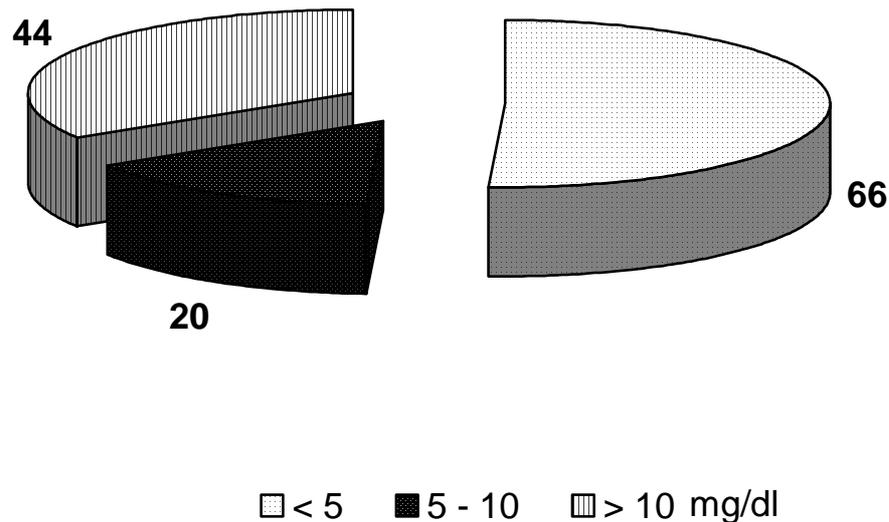


Abbildung 10: C-reaktives Protein der Studienpatienten

Der Bereich der Werte des pathologischen CRP wurde von der Studienleitung auf größer 5 mg/dl festgelegt.

Bei 66 (51 %) der Patienten wurde ein CRP geringer als 5 mg/dl festgestellt, von ihnen entwickelten 29 (44 %) eine sichere Pilzinfektion.

Bei 20 (15 %) Patienten konnte ein erhöhtes CRP (5 mg/dl - 10 mg/dl) festgestellt werden, assoziiert sind 14 Frühgeborenen (70 %) mit gesicherter Infektion.

44 (34 %) Patienten zeigen ein stark erhöhtes CRP größer 10 mg/dl, 30 (68 %) dieser zeigten im weiteren Verlauf eine sichere Pilzinfektion gemäß der Falldefinition.

Der Wert des CRP wurde in 7 Fällen von den behandelnden Ärzten nicht angegeben.

Tabelle 10: Werte des C-reaktiven Proteins

Patienten	Gesamt (%)	Sicher (%)	Wahrscheinlich (%)	Möglich (%)
CRP < 5 mg/dl	86 (66)	43 (59)	29 (83)	14 (64)
CRP > 5 mg/dl	44 (34)	30 (41)	6 (17)	8 (36)

Patienten mit sicherer Pilzinfektion zeigen signifikant ($p=0.03$) höhere Werte des CRP's als Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher. Im Punkt des Therapieergebnisses zeigt sich keine signifikante ($p=0.373$) Korrelation mit den Werten des CRP.

Angaben zur antimykotischen Therapie

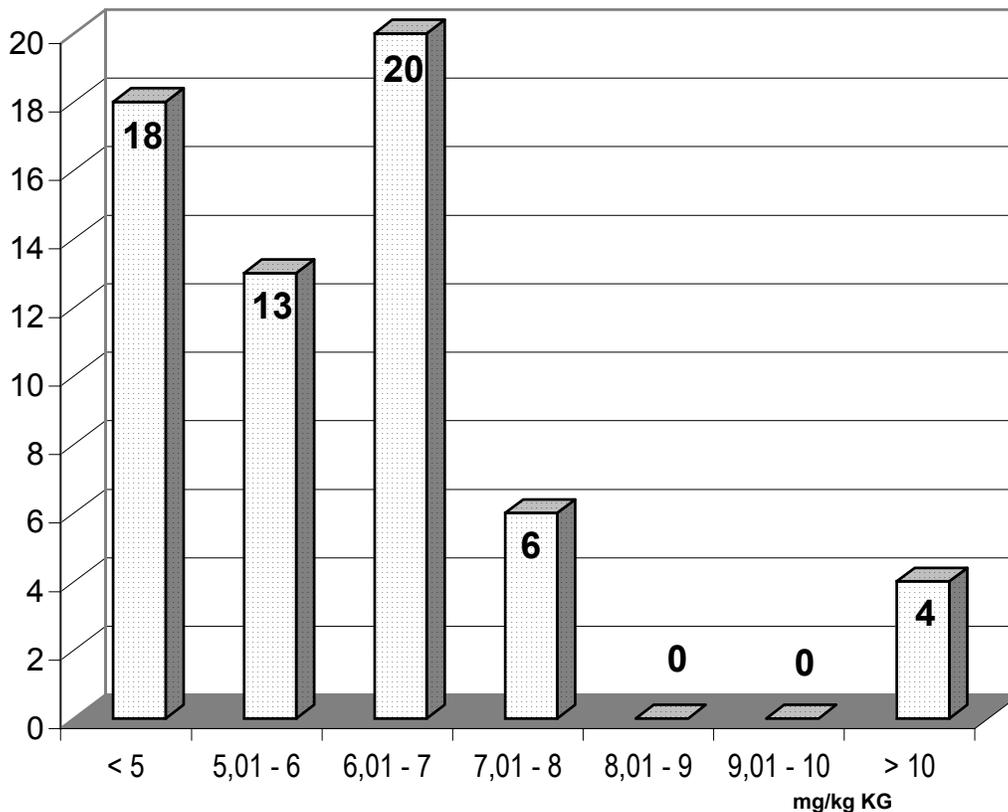


Abbildung 11: Fluconazol - Dosierungen

61 Patienten wurden unter anderem mit Fluconazol behandelt, die Dosierung lag zwischen 2 und 18 mg/(kg KG * d), die durchschnittliche Dosis betrug 5,6 mg/(kg KG * d). Patienten mit sicherer Infektion erhielten keine signifikant geringere Dosis ($p=0.288$) als Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Infektion. Verstorbene Patienten erhielten nicht signifikant ($p=0.193$) geringere Tagesdosen an Fluconazol.

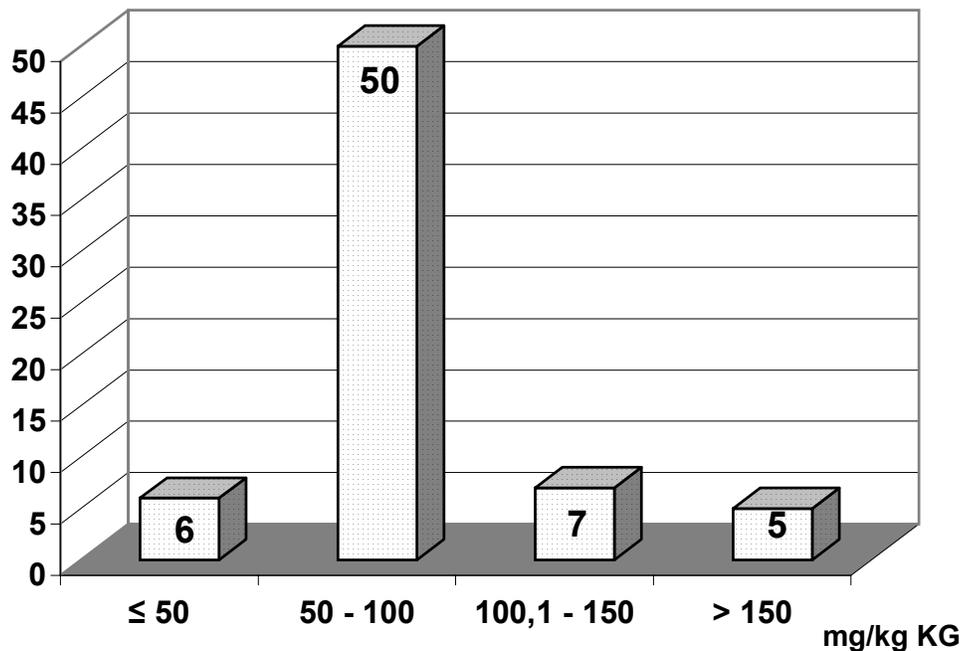


Abbildung 12: 5-Fluorocytosin - Dosierungen

68 Neugeborene wurden unter anderem mit 5-Fluorocytosin behandelt. Das Dosismittel des 5-Fluorocytosins lag bei 87,2 mg/(kg KG * d), der Bereich von 40 bis 240 mg/(kg KG * d). In 2 Fällen kam ausschließlich dieses Medikament zur Anwendung.

Patienten mit sicherer Infektion erhielten keine signifikant höhere Dosis ($p=0.239$) als Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Pilzinfektion. Verstorbene Patienten erhielten nicht signifikant ($p=0.430$) geringere Tagesdosen an 5-Fluorocytosin.

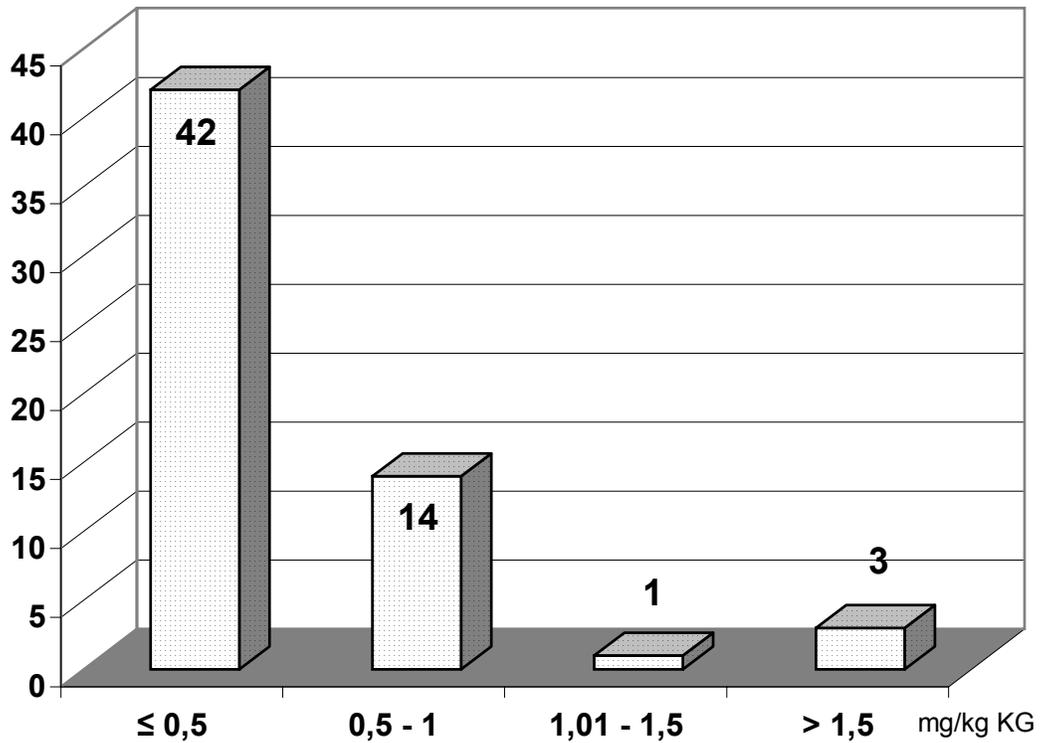


Abbildung 13: Dosierung von konventionellem Amphotericin B (AmBD)

Bei 61 Neugeborenen beinhaltete die Therapie unter anderem konventionelles Amphotericin B. Das Dosismittel beträgt 0,65 mg/(kg KG * d). Es kamen Dosen im Bereich zwischen 0,06 und 4 mg/(kg KG * d) zur Anwendung.

Patienten mit sicherer Infektion erhielten keine signifikant niedrigere Dosis ($p=0.161$) von Amphotericin B als Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Pilzinfektion. Verstorbene Patienten erhielten nicht signifikant ($p=0.173$) höhere Tagesdosen an Amphotericin B.

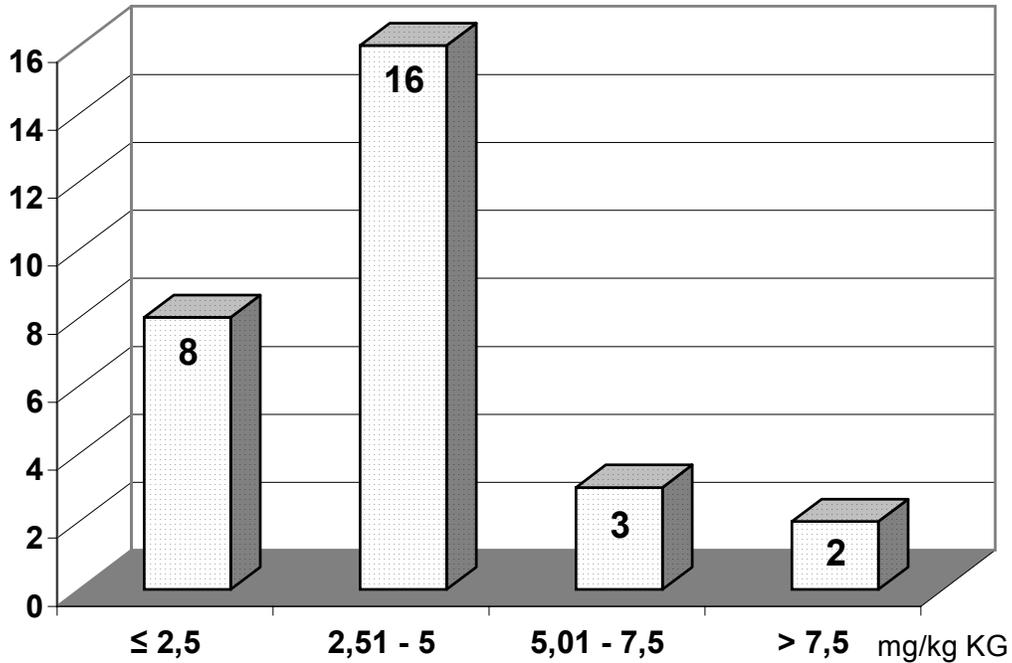


Abbildung 14: Dosierung von liposomalen Amphotericin B (AmBL)

Die Behandlung mit liposomalen Amphotericin B erfolgte bei 29 Patienten in Dosen zwischen 0,1 mg/(kg KG * d) und 10 mg/(kg KG * d), der Mittelwert beträgt 3,6 mg/(kg KG * d).

Patienten mit sicherer Infektion erhielten keine signifikant niedrigere Dosis ($p=0.113$) von liposomalem Amphotericin B als Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Pilzinfektion. Verstorbene Patienten wurden nicht mit signifikant ($p=0.121$) höheren Tagesdosen an liposomalem Amphotericin B behandelt.

5 Patienten erhielten unter anderem Amphotericin B in Fettemulsion. Die Dosis lag hier zwischen 0,4 und 2,5 mg/(kg KG * d), durchschnittlich bei 1,04 mg/(kg KG * d).

Mittlere Dosen der Antimykotika

Tabelle 11 zeigt eine vergleichende Darstellung der mittleren Dosen der Antimykotika unter Berücksichtigung der Gruppen der sicheren bzw. nicht sicheren (wahrscheinlichen und möglichen) Pilzinfektion.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Dosis der Antimykotika im Hinblick auf eine sichere Pilzinfektion.

*Tabelle 11: durchschnittliche Dosen [mg/(kg KG * d)] der Antimykotika nach Gruppen*

Pilzinfektion	Fluconazol	5 - Flu	AmBD	L - AmB	AmBD in Fett
nicht sicher	5,85	83,32	0,763	4,26	1,17
sicher	5,45	90,43	0,569	3,06	0,70
p=	0.288	0.239	0.161	0.113	0.282

Tabelle 12 vergleicht die mittleren Dosen der Antimykotika unter Berücksichtigung des Therapieergebnisses.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Dosis der Antimykotika im Hinblick auf das Outcome.

*Tabelle 12: durchschnittliche Dosen [mg/(kg KG * d)] der Antimykotika nach Therapieergebnis*

Therapieergebnis	Fluconazol	5 - Flu	AmBD	L - AmB	AmBD in Fett
verstorben	5,25	89,60	0,973	5,32	-
geheilt	5,66	86,78	0,601	3,19	0,93
p=	0.193	0.430	0.173	0.121	-

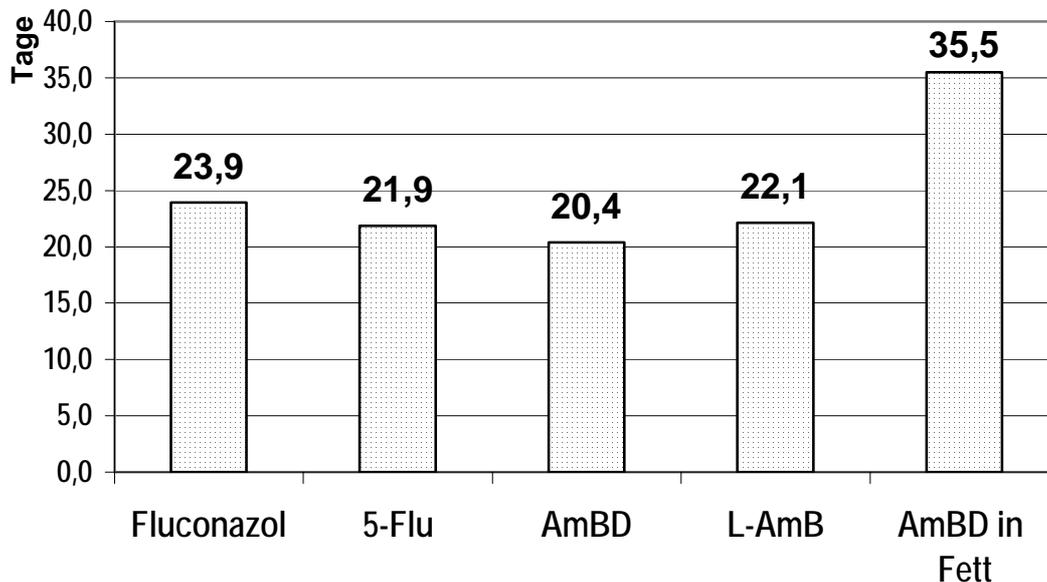


Abbildung 15: Angaben zur Dauer der Therapie des jeweiligen Antimykotikums

Abbildung 15 demonstriert die mittlere Dauer der antimykotischen Therapie. Sie beträgt durchschnittlich 21,4 Tage \pm 11,2 Tage.

Es besteht zwischen Fluconazol und konventionellem Amphotericin B ein signifikanter ($p=0.047$) Unterschied bei Vergleich der Therapiedauer. Fluconazol, 5-Flucytosin und liposomales Amphotericin B zeigen im Vergleich untereinander keinen signifikanten Unterschied ($0.175 < p < 0.470$).

In Tabelle 13 ist das Therapieergebnis unter Berücksichtigung der einzelnen Antimykotika und zugehörigen Patienten ersichtlich.

Tabelle 13: Therapiedauer nach Behandlungsergebnis

	Geheilt Anzahl (%)	Therapiedauer Durchschnitt (d)	Verstorben Anzahl (%)	Therapiedauer Durchschnitt (d)
Fluconazol	50 (86,2)	20,7	8 (13,8)	9,9
5-Fluorocytosin	56 (84,8)	19,3	10 (15,2)	11,2
Amphotericin B	50 (84,7)	19,3	9 (15,3)	14,9
L-AmB	23 (82,1)	23,0	5 (17,9)	6,4
AmBD in Fett	5 (100)	38,5	0	0

Fünf (100 %) der unter anderem mit Amphotericin B in Fettemulsion behandelten Patienten konnten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 38,5 Tagen geheilt werden. Drei Patienten hatten eine sichere, zwei eine wahrscheinliche Pilzinfektion. Es wurden Patient eins zusätzlich 5,33 mg/(kg KG * d) Fluconazol, Patient zwei 4 mg/(kg KG * d) Fluconazol und 240 mg/(kg KG * d) 5-Fluorocytosin, Patient drei 6 mg/(kg KG * d) Fluconazol und 80 mg/(kg KG * d) 5-Fluorocytosin, Patient vier zusätzlich 100 mg/(kg KG * d) 5-Fluorocytosin und Patient fünf zusätzlich 60 mg/(kg KG * d) 5-Fluorocytosin verabreicht.

Ergebnisse der Therapie

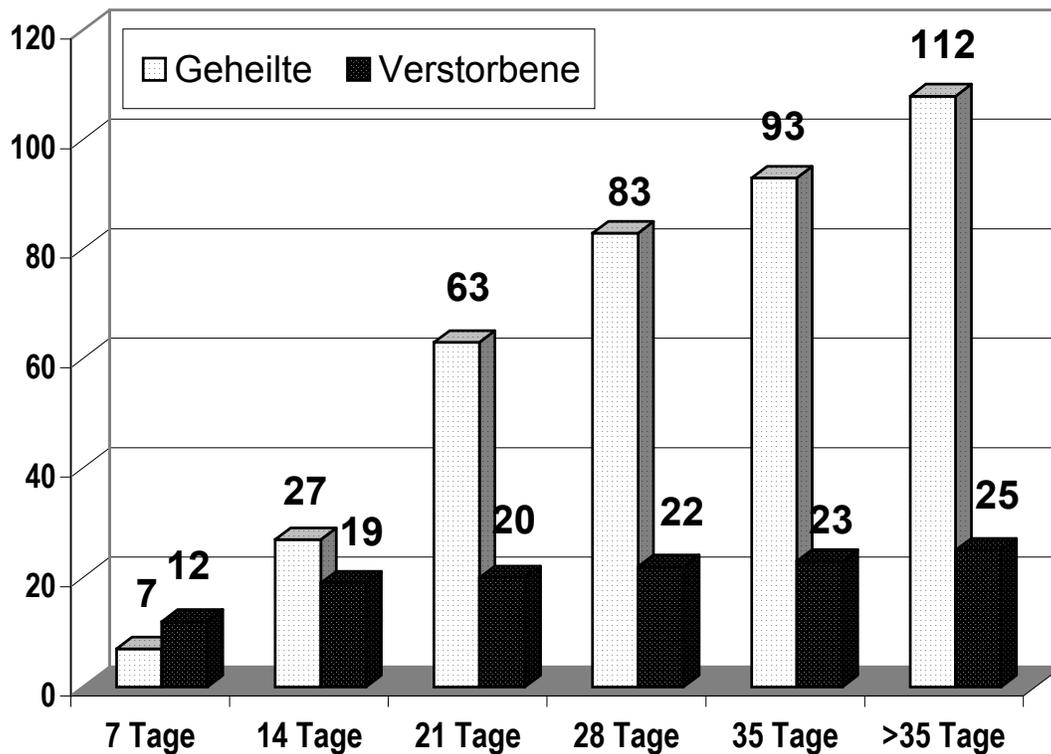


Abbildung 16: kumulierte Therapiedauer nach Therapieergebnis

112 (81,8 %) der 137 Patienten vorliegender Studie überlebten, 25 (18,2 %) verstarben, 19 (76 %) von ihnen innerhalb der ersten 14 Behandlungstage.

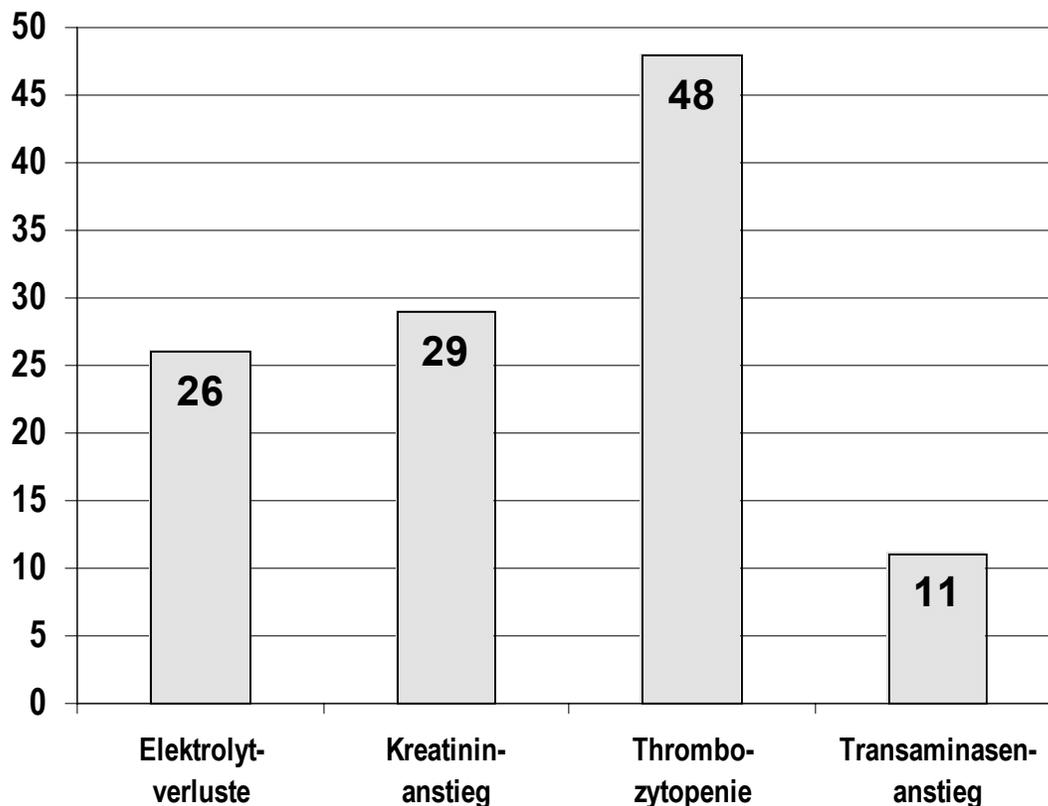


Abbildung 17: Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen der Antimykotika

Bei 70 Patienten, bei denen mindestens eine Nebenwirkung eines Antimykotikums dokumentiert wurde, liegen über die Art der Nebenwirkung nur Informationen im Sinne von ja/nein Aussagen vor. Über die Werte der Konzentration des Kreatinins, der Elektrolyte oder der Transaminasen kann keine Aussage getroffen werden.

Daten vorliegender Studie zeigen keinen Fall von Kardiotoxizität.

Zum Teil wurden mehrere Antimykotika gleichzeitig verabreicht.

Bei 67 (48,9 %) der 137 Patienten wurden keine Nebenwirkungen der Antimykotika im Sinne von Elektrolytverlusten, Kreatininanstiegen, Thrombozytopenien oder Transaminasenanstiegen angegeben. Patienten, die keine Nebenwirkungen zeigen, sind signifikant nicht mit einer sicheren Infektion assoziiert ($p=0.038$).

In Tabelle 14 wird die Zahl der Patienten mit zugehörigem Prozentsatz gezeigt, deren Nebenwirkung sich mit einer gesicherten Pilzinfektion vereinbaren ließ.

Tabelle 14: Nebenwirkungen bei Patienten mit sicherer Pilzinfektion.

Sichere Pilzinfektion	Elektrolyt- verluste	Kreatinin- anstieg	Thrombo- zytopenie	Transaminasen- anstieg
Anzahl (n=75)	15	18	32	11
Prozent (n=137)	57,6	62,1	66,6	100
p=	0.828	0.407	0.048	0.001

Bei Auswertung der Daten vorliegender Studie nach dem Kriterium „Therapieergebnis“ verstarben signifikant mehr Patienten mit Thrombozytopenie ($p=0.020$). Eine hohe Assoziation besteht ebenso im Punkt des Kreatininanstieges ($p=0.045$).

Es kann in den Punkten Elektrolytverluste ($p=0.572$) und Transaminasenanstieg ($p=0.421$) keine Signifikanz gezeigt werden. Auch versterben nicht signifikant weniger Patienten ($p=0.380$), die keine Nebenwirkung eines Antimykotikums zeigen. Die Nebenwirkungen scheinen das Outcome nicht zu beeinflussen.

Fluconazol

Bei 30 (49 %) der 61 unter anderem mit Fluconazol behandelten Patienten konnten keine, bei 31 (51 %) dieser 61 Patienten folgende, in Tabelle 15 dargestellte Nebenwirkungen, beobachtet werden. Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 15: Nebenwirkungen bei den mit Fluconazol therapierten Patienten

Patienten (n=31)	Anzahl	%
Elektrolytverluste	11	18
Kreatininanstieg	11	18
Thrombozytopenie	23	38
Transaminasenanstieg	5	8

5-Fluorocytosin

Bei 28 (41 %) der 68 unter anderem mit 5-Fluorocytosin behandelten Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Dokumentierte Nebenwirkungen bei 40 (59 %) Patienten sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Nebenwirkungen bei den mit 5-Fluorocytosin therapierten Patienten

Patienten (n=40)	Anzahl	%
Elektrolytverluste	17	25
Kreatininanstieg	21	31
Thrombozytopenie	26	38
Transaminasenanstieg	7	10

Konventionelles Amphotericin B

Bei 22 (36 %) der 61 auch mit Amphotericin B behandelten Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die bei 39 (64 %) Patienten dokumentierten Nebenwirkungen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Nebenwirkungen bei den mit Amphotericin B therapierten Patienten

Patienten (n=39)	Anzahl	%
Elektrolytverluste	22	36
Kreatininanstieg	17	28
Thrombozytopenie	24	39
Transaminasenanstieg	7	11

Liposomales Amphotericin B

Bei 10 (34 %) der 29 Patienten, die unter anderem liposomales Amphotericin B verabreicht bekamen, waren keine Nebenwirkungen nachweisbar. Die Tabelle 18 zeigt die bei 19 Patienten dokumentierten Nebenwirkungen.

Tabelle 18: Nebenwirkungen bei den mit liposomalem Amphotericin B therapierten Patienten

Patienten (n=30)	Anzahl	%
Elektrolytverluste	4	14
Kreatininanstieg	8	28
Thrombozytopenie	14	48
Transaminasenanstieg	4	14

Nebenwirkungen interantimykotisch

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Punkt der Elektrolytverluste. Patienten, die liposomales Amphotericin B erhielten, zeigten signifikant seltener diese Nebenwirkung als Patienten, die konventionelles Amphotericin B ($p=0.045$) oder 5-Fluorocytosin ($p=0.040$) bekamen. Bei anderen Antimykotika ist in diesem Punkt kein signifikanter Unterschied ($0.180 < p < 0.760$) nachweisbar.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Antimykotika und den Nebenwirkungen: Kreatininanstieg ($0.105 < p < 1.000$), Thrombozytopenie ($0.370 < p < 1.000$) und Transaminasenanstieg ($0.461 < p < 1.000$). In Tabelle 19 werden die Nebenwirkungen der einzelnen Antimykotika gegenübergestellt. Die Angaben beziehen sich auf verschieden große Patientengruppen.

Tabelle 19: Darstellung der Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente in Prozent

	<i>Fluconazol</i>	<i>5-Flu</i>	<i>AmBD</i>	<i>AmBL</i>
Elektrolytverluste (%)	18	25	36	14
Kreatininanstieg (%)	18	31	28	28
Thrombozytopenie (%)	38	38	39	48
Transaminasenanstieg (%)	8	10	11	14

Eine Zusammenfassung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen aller Antimykotika gibt Tabelle 20 wider. Es zeigen sich bei Patienten vorliegender Studie keine signifikanten

Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen ($0.199 < p < 1.000$).

Tabelle 20: Häufigkeit von Nebenwirkungen bei verschiedenen Antimykotika

Nebenwirkungen	<i>Nein (%)</i>	<i>Ja (%)</i>
<i>Fluconazol</i>	49	51
<i>5-Fluorocytosin</i>	41	59
<i>Konventionelles Amphotericin B</i>	36	64
<i>Liposomales Amphotericin B</i>	34	66

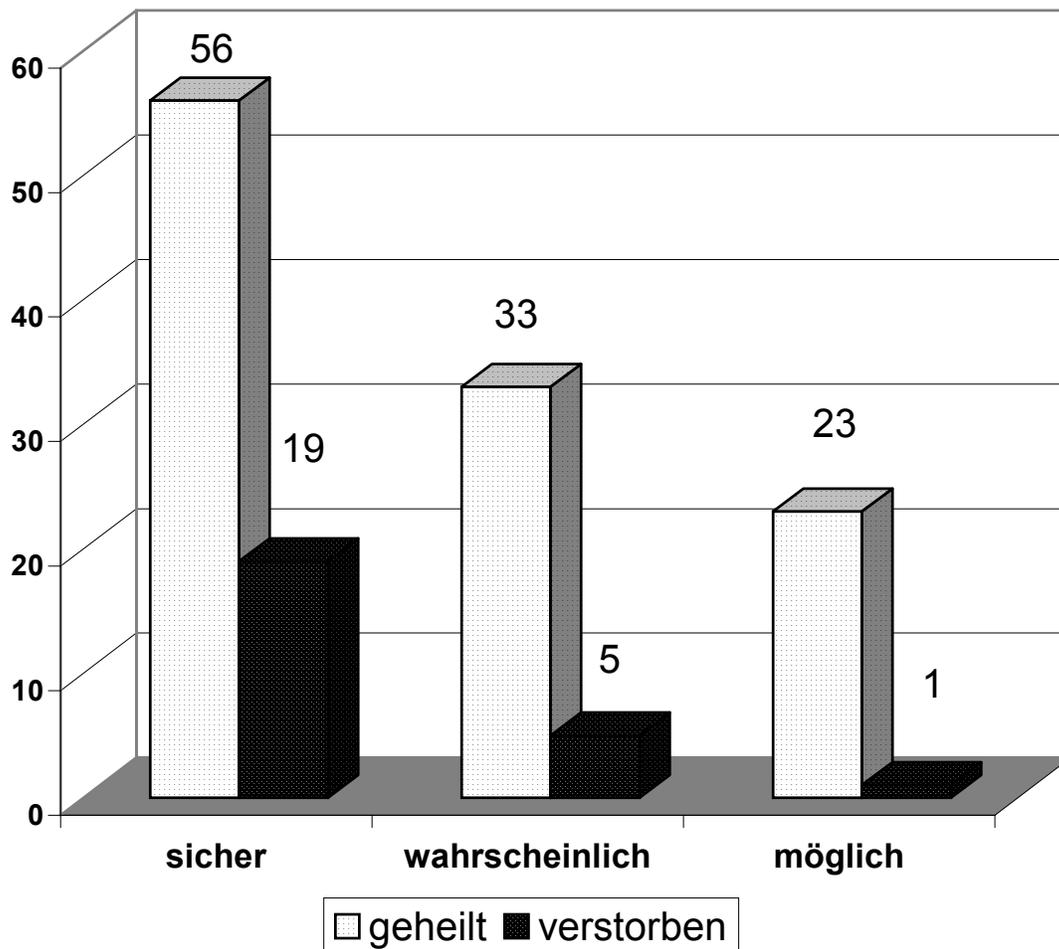


Abbildung 18: Therapieergebnis nach Diagnoseeinteilung

Aus der Gruppe der sicheren Pilzinfektion verstarben 19 (25,3 %) der 75 Patienten.
 Von 38 Patienten mit wahrscheinlicher Pilzinfektion verstarben 5 (13,2 %) Patienten.
 Von 24 Patienten mit möglicher Pilzinfektion verstarb 1 (4,2 %) Patient.

Die Patienten mit geringem Geburtsgewicht verstarben überproportional häufig, jedoch kann keine Signifikanz gezeigt werden. Tabelle 21 zeigt eine Übersicht der verstorbenen Patienten mit der jeweils zugehörigen Geburtsgewichtgruppe.

Tabelle 21: verstorbene Patienten nach Geburtsgewicht

Geburtsgewicht (verstorbene Patienten)	Anzahl (n=25)	Prozent	p=
unter 750g	16	22,8	0.346
750 - 1000g	5	12,8	0.174
1000 - 1500g	2	11,1	0.489
über 1500g	2	20,0	0.481

IV. Diskussion

Alle erhobenen Daten basieren auf den Angaben, die auf dem Erhebungsbogen der ESPED (siehe Anhang) von den behandelnden Ärzten vermerkt wurden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese zum Teil unvollständig oder auch unrichtig sind.

Der ganz überwiegende Anteil der Frühgeborenen vorliegender Studie umfasst multimorbide Patienten. Da keine Autopsieergebnisse vorliegen, gibt es keinen Beweis, dass die erhobenen klinischen Zeichen und laborchemischen Parameter zwangsläufig mit einer Pilzinfektion assoziiert sind und dass das Versterben von Patienten auf die nachgewiesene Pilzinfektion zurückzuführen ist.

Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Geschlechtsverteilung

In der vorliegenden Studie entwickelten 32 (46,4 %) aller männlichen (n=69) und 30 (63,8 %) aller weiblichen (n=47) Patienten eine sichere Pilzinfektion.

Weiblichen Patienten entwickeln in vorliegender Studie 1,375 mal häufiger eine sichere Pilzinfektion. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (p=0.088). Von verschiedenen anderen Autoren werden etwa 60 % männliche Überrepräsentationen beschrieben. (Tortorano A.M. et al., 2001), (Campbell et al., 2000), (Santos et al., 2000), (Fernandez et al., 2000), (Betremieux et al., 1994), (Huang et al., 1998)

Geburtsmodus

In der vorliegenden Studie wurden nach Auswertung der Daten ausgewiesen, dass 54,3% der 81 Patienten durch sektio caesarea und 57,4 % der 56 vaginal geborenen Patienten eine gesicherte Infektion entwickelten (p=0.726). Patienten, die per sektio caesarea geboren werden, überleben nicht signifikant häufiger (p=0.178).

Neonatale Pilzinfektionen erreichen bei Patienten mit vaginalem Geburtsmodus in der Studie von Campbell et al. einen übermäßig hohen Anteil, jedoch keine statistische Signifikanz der Ursache einer Pilzinfektion. (Campbell et al., 2000)

Baley et al. konnten einen Anstieg der Kolonisationsrate mit *Candida* spp. bei vaginal geborenen Patienten belegen. Patienten mit diesem Geburtsmodus zeigten signifikant ($p=0.05$) häufiger Kolonisationen mit *Candida* spp.. (Baley et al., 1986) Im Umkehrschluss folgte Harms et al., dass ein Grund für die geringe Inzidenz (0,24 %) invasiver Candidosen sowie mukokutaner Kolonisationen Frühgeborener in ihrer Klinik die hohe sektio caesarea - Rate von 88 % sein kann. (Harms et al., 1992) Die erhobenen Daten der vorliegenden Untersuchung lassen keine Signifikanz für den Punkt des vaginalen Geburtsmodus als Risikofaktor für eine invasive Infektion mit *Candida* spp. erkennen.

Gestationsalter und Geburtsgewicht

Die Daten des Geburtsgewichtes der Patienten entsprechen denen in der Literatur zitierten, durchschnittlichen Geburtsgewichten von Früh- und Neugeborenen mit Pilzinfektionen. Das Durchschnittsgeburtsgewicht der Gruppe der Patienten mit einem Geburtsgewicht von weniger als 750 Gramm beträgt 621 Gramm. Es unterschreitet das in der Literatur in einer Studie von Melville et al. angegebene, geringste, mittlere Geburtsgewicht von 670 Gramm. Die in der Literatur angegebenen Geburtsgewichte der Früh- und Neugeborenen mit neonataler Candidose befinden sich maßgeblich zwischen 670 und 1400 Gramm. (Melville et al., 1996), (Campbell et al., 2000), (Lee et al., 1998), (Phillips and Karlowicz, 1997), (Saxen et al., 1995), (Johnson et al., 1984), (Ronnestad et al., 1998), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Faix et al., 1995), (Rowen et al., 1994), (Betremieux et al., 1994), (Sherertz et al., 1992).

Das durchschnittliche Gestationsalter der Patienten der vorliegenden Studie liegt zwischen 22+0 und 41+4 Wochen, der Mittelwert bei 26+4 Wochen. Dabei sind überproportional viele Frühgeborene mit höchstem Risiko untersucht worden. Das in der Literatur beschriebene mittlere Gestationsalter der Patienten liegt hauptsächlich zwischen 24+6 und 31+0 Wochen. (Campbell et al., 2000), (Phillips and Karlowicz, 1997), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Ronnestad et al., 1998), (Rowen et al., 1994), (Johnson et al., 1984), (Huang et al., 1998), (Ruiz-Diez et al., 1997), (Saxen et al., 1995), (Betremieux et al., 1994), (Sherertz et al., 1992) Die Häufigkeit invasiver *Candida* - Infektionen bei Frühgeborenen geben Karlowicz et al. mit 37 % (Gestationsalter 23 - 24 Wochen), 13 % (Gestationsalter 25 - 26 Wochen), 5 %

(Gestationsalter 27 - 28 Wochen) und 0 % (Gestationsalter mehr als 29 Wochen) an. (Karlowicz et al., 2000) Diesen Angaben zufolge ist das Risiko einer Candidämie mit geringem Gestationsalter und geringem Geburtsgewicht assoziiert.

Die vorliegende Studie bestätigt dieses Ergebnis; signifikant mehr Patienten mit geringen Gestationsalter ($p=0.031$) und geringem Geburtsgewicht ($p=0.05$) versterben.

Angaben zur antibiotischen Therapie

Die Antibiotikatherapie ist in zahlreichen Untersuchungen als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Pilzinfektionen beschrieben worden. (Melville et al., 1996), (Fernandez et al., 2000), (Campbell et al., 2000), (Huang et al., 1998), (Huttova et al., 1998), (Rangel-Frausto et al., 1999), (Groll, 2001)

In der vorliegenden Untersuchung wurden 127 (92,7 %) der 137 Frühgeborenen prophylaktisch oder therapeutisch mit Antibiotika vor Manifestation der Pilzinfektion behandelt. Es können die Aussagen der Literatur nur partiell bestätigt werden. In vorliegender Studie wird der Signifikanzlevel für die Patienten mit sicherer Pilzinfektion gegenüber den restlichen Patienten nicht erreicht ($p=0.348$). Andererseits weisen alle Patienten vorliegender Studie mindestens einen Isolationsort einer Pilzspezies auf, es ist auf Grund des Studiendesigns keine Kontrollgruppe ohne Pilzinfektion präsent.

Angaben zur Therapie mit Steroiden

Die Gabe von Steroiden ist in Literatur als Risikofaktor zur Entwicklung einer neonatalen Candidose belegt. (Fernandez et al., 2000), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Rangel-Frausto et al., 1999) Jedoch konnte aufgrund des modifizierten Fragebogens eine eventuelle Steroidgabe nur bei 107 (78,1 %) der 137 Neugeborenen erfasst werden. 60 (56,1 %) von diesen 107 Patienten wurden Steroide verabreicht.

Daten vorliegender Studie belegen, dass nicht signifikant mehr Patienten mit sicherer Pilzinfektion Steroide erhielten ($p=0.246$). Patienten mit und ohne Steroidgabe in der Anamnese überleben gleich häufig ($p=1.000$). Dieses Ergebnis entspricht dem Ergebnis der Studie von Mullett et al.. (Mullett et al., 1998)

Angaben zur klinischen Situation

Beatmung

132 (96,4 %) der 137 Neugeborenen der vorliegenden Studie benötigten eine zusätzliche mechanische Ventilation. 123 Patienten, die intubiert und beatmet waren, entwickelten häufiger eine sichere Pilzinfektion (56 %) als 5 Patienten, die keine Atemhilfe (40 %) benötigten. Dieser geringere Wert kann aber auch durch die Reife der Patienten (3/5 mit Geburtsgewicht >> 1500 g) erklärt werden. Über die Gesamtdauer der Intubation und der Beatmung kann keine Aussage getroffen werden, da auf Grund der Fragebogentechnik nur eine einfache ja/nein Antwort möglich war.

Eine Intubation und eine anschließende Beatmung werden in der Literatur als Risikofaktor für eine invasive Candidose belegt. (Rangel-Frausto et al., 1999)

Vorliegende Studie zeigt, dass 117 (92 %) der 127 Patienten mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g beatmet und intubiert wurden. Dieser Wert ist mit Daten der Studie von Harms et al. vergleichbar. Hier sind 85 % der Patienten mit neonataler Candidose und einem Geburtsgewicht von weniger 1500 Gramm beatmungspflichtig. Andere Veröffentlichungen zeigen Häufigkeiten von Intubationen zwischen 50 und 100 %. (Harms et al., 1992), (Huttova et al., 1998), (Saxen et al., 1995), (Rowen et al., 1994), (Huang et al., 1998)

Beatmete Patienten entwickelten in vorliegender Studie nicht signifikant häufiger eine sichere Pilzinfektion ($p=0.658$), auch versterben diese nicht signifikant häufiger ($p=0.584$).

Parenterale Ernährung und parenterale Zugänge

In der vorliegenden Studie zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen der „sicheren“ Infektion im Vergleich zu den übrigen Patienten in der Häufigkeit der parenteralen Ernährung (88,0 % bzw. 82,3 %), der Gabe von intravenösen Fettemulsionen (65,3 % bzw. 54,8 %) und der zentralen Venenkatheter (84,0 % bzw. 80,6 %). Patienten mit sicherer Infektion waren hingegen über einen größeren Zeitraum parenteral ernährt ($p= 0.226$), erhielten länger intravenöse Fettemulsionen ($p= 0.159$)

und hatten länger zentrale Venenkatheter in situ ($p=0.062$) als die übrigen Patienten. Es kann in keinem dieser Punkte Signifikanz gezeigt werden.

In der Literatur wird der Ausbruch von invasiven *Candida* - Infektionen mit totaler parenteraler Ernährung assoziiert. Patienten, die eine totale parenterale Ernährung erhielten, waren signifikant häufiger von einer *Candida* - Infektion betroffen. Auch wurden die Neugeborenen mit Candidämie signifikant länger total parenteral ernährt als die Patienten ohne Candidämie. Die Patienten mit invasiver Candidose wurden nach Angaben von verschiedenen Autoren mit einer Häufigkeit von 60 bis zu 100 % total parenteral ernährt. 91 % der Patienten der Studie von Fernandez et al. wurden zusätzlich mit intravenösen Fettemulsionen ernährt. (Solomon et al., 1984), (Weems, Jr. et al., 1987), (Fernandez et al., 2000), (Moro et al., 1990), (Huang et al., 1998), (Huttova et al., 1998), (Sherertz et al., 1992), (Finkelstein et al., 1993), (Saxen et al., 1995)

Daten vorliegender Studie zeigen weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen parenteraler Ernährung und sicherer Pilzinfektion ($p=0.226$), noch zwischen parenteraler Ernährung und Mortalität ($p=0.107$).

Zentrale Katheter werden in der Literatur als Risikofaktor für die Akquirierung von *Candida* spp. in die Blutbahn angesehen, weil sie bei längerer Verweildauer im menschlichen Organismus von *Candida* spp. besiedelt werden können. Das Auftreten von Pilzinfektionen, verursacht durch *C. parapsilosis*, ist mit zentralen Kathetern assoziiert worden. (Karlowicz et al., 2000), (Welbel et al., 1996) Die Häufigkeit von zentralen Kathetern in Studien über Patienten mit neonataler Candidose kann mit Werten zwischen 57 und 100 % belegt werden. (Lee et al., 1998), (Huang et al., 1998), (Melville et al., 1996), (Fernandez et al., 2000), (Juster-Reicher et al., 2000)

Literaturangaben entsprechend konnte bei Patienten vorliegender Studie mit sicherer Pilzinfektion (Isolationsort Blut, zentraler Venenkatheter) häufiger ein Nachweis von *Candida parapsilosis* geführt werden (16,0 %) als bei den übrigen Patienten (6,5 %), jedoch ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0.110$).

Die Daten über die Häufigkeit der Anwendung von zentralen Venenkathetern und parenteraler Ernährung (inklusive Fetten) vorliegender Studie entsprechen denen der Literatur.

Weder zwischen der Verwendung von zentralen Venenkathetern ($p=0.062$) noch von intravenösen Fetten ($p=0.159$) und einer sicheren Pilzinfektion kann ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Patienten mit zentralem Venenkatheter versterben nicht signifikant ($p=0.206$) häufiger. Jedoch versterben Patienten vorliegender Studie, die mit intravenösen Fettemulsionen ernährt wurden, signifikant ($p=0.012$) häufiger.

Körpertemperatur am Tag der Diagnosestellung

Die durchschnittliche Temperatur der Patienten am ersten Tag der Pilzinfektion lag bei $37,9\text{ °C}$. Es besteht kein ($p=0.242$) signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der sicheren Infektion (Mittelwert: $37,8\text{ °C}$) und den Patienten mit wahrscheinlicher (Mittelwert: $37,8\text{ °C}$) oder möglicher (Mittelwert: $37,9\text{ °C}$) Pilzinfektion.

Fieber als allgemeines Symptom einer invasiven *Candida* - Infektion konnte von Huang et al. bei 3 (37,5 %) von 8 Patienten beobachtet werden, in der Literatur findet sich sonst keine signifikante Assoziation zwischen Fieber und neonatalen Pilzinfektionen. (Huang et al., 1998)

Die Körpertemperatur ist auf Grund der vorliegenden Daten kein Marker für eine Pilzinfektion und kann auch nicht zur Differenzierung der Erkrankung in sichere, wahrscheinliche oder mögliche Pilzinfektion herangezogen werden.

Angaben zu klinischen Symptomen

Die in der vorliegenden Studie abgefragten klinischen Symptome waren:

Intubationsbedarf, gehäufte Apnoen, Zentralisationen, Katecholaminbedarf, Tachykardien, zunehmende Ateminsuffizienzen, Petechien. Bei 25 (18,2 %) der 137 Neugeborenen wurde im Verlaufe der Erkrankung keines dieser genannten Symptome dokumentiert. Ob diese nicht auftraten oder nur nicht dokumentiert worden sind, bleibt offen. Wahrscheinlich reichen die gemachten Angaben nicht aus. Bei 71 (63,4 %) der 112 verbleibenden Patienten sind mehrere Symptome aufgetreten - ob gleichzeitig oder nacheinander, ist nicht ersichtlich. Bei 25 (18,2 %) Patienten trat kein Symptom auf, 9 (36 %) dieser 25 Patienten zeigten eine sichere Pilzinfektion. Signifikant ($p=0.046$) mehr Patienten mit klinischer Symptomatik entwickelten eine sichere Infektion.

In dieser Studie tritt ein Katecholaminbedarf signifikant ($p=0.026$) häufiger bei Patienten mit sicherer Pilzinfektion auf. Statistisch gehäuft, jedoch nicht signifikant, zeigt sich bei Patienten mit sicherer Pilzinfektion ein Intubationsbedarf ($p=0.083$). Für Tachykardie ($p=0.430$) und gehäufte Apnoen ($p=0.474$), Petechien ($p=0.658$), Zentralisation ($p=1.000$) und zunehmenden Ateminsuffizienzen ($p=1.000$) kann kein signifikanter Zusammenhang mit einer sicheren Pilzinfektion gezeigt werden. Dieses scheinbare Paradoxon – der signifikante Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Auftreten von zunehmender Ateminsuffizienz ($p=0.039$) kann mit der Multimorbidität der Frühgeborenen erklärt werden.

Patienten mit Katecholaminbedarf ($p=0.0001$) und Zentralisation ($p=0.0081$) versterben signifikant häufiger.

Verschiedene Autoren beschreiben die Symptome der systemischen *Candida* - Infektion bei Neugeborenen als nicht spezifisch. Das häufigste Zeichen ist eine Verschlechterung der Atmung, die bei 70 % der Neugeborenen zu beobachten ist. Temperaturinstabilität, Bradykardie, abdominale Blähung, Zentralisation, Multiorganversagen, Kohlenhydratintoleranz und Exantheme wurden in der Literatur als Symptome erwähnt. (Baley et al., 1984), (Butler and Baker, 1988), (Johnson et al., 1984), (Weese-Mayer et al., 1987), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Fernandez et al., 2000), (Huang et al., 1998), (Saiman, 1998), (Rowen et al., 1995), (Daftary et al., 1999), (Melville et al., 1996), (Warris et al., 2001), (Rangel-Frausto et al., 1999)

Die in der Literatur beschriebenen Symptome abdominale Blähung, Multiorganversagen, Kohlenhydratintoleranz und Exantheme wurden in vorliegender Studie nicht erfasst.

Einzelne Isolationsorte

Die häufigsten Isolationsorte von Pilzspezies bei 137 Patienten vorliegender Studie waren Blut und zentraler Venenkatheter ($n=93$; 67,9 %), Trachealsekret ($n=73$; 53,3%), Urin ($n=64$; 46,7 %), Stoma-, Rachen- und Magenabstriche ($n=34$; 24,8 %), Haut ($n=22$; 16,1 %), Wunddrainage ($n=10$; 7,3 %), Liquor ($n=7$; 5,1 %) und Pleura- oder Peritonealabstrich ($n=7$, 5,1 %). Ein multifokales Auftreten der Candidose wird beschrieben und durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt, 89 (65 %) Patienten zeigen mehr als einen Isolationsort. (Johnson et al., 1984)

Blut und zentraler Venenkatheter (n=93; 67,9 %) sind die häufigsten Isolationsorte von Pilzspezies bei den Patienten in der vorliegenden Studie. Diese Ergebnisse entsprechen den in der Literatur beschriebenen. Die Studie von Sastre et al. (n=119) zeigte eine Häufigkeit des Isolationsortes Blut von 66 %, Khatib et al. beschrieb 50 %. Bei Johnson et al. stellt Blut mit einer Häufigkeit von 45 % den dritthäufigsten Isolationsort dar, in vorliegender Studie jedoch den häufigsten. Rowen et al. präsentieren dies in ihrer Studie konform. (Sastre et al., 2000), (Khatib et al., 1998), (Johnson et al., 1984), (Rowen et al., 1999)

In der vorliegenden Arbeit ist ein Nachweis einer Pilzinfektion des zentralen Nervensystems nur in 7 (5,1 %) Fällen dokumentiert. Diese Patienten versterben signifikant ($p=0.021$) häufiger.

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems ist eine Komplikation der disseminierten Candidose. Sie ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und steigt in der Häufigkeit in den letzten Jahren an. (Kossoff et al., 1998), (Khoory et al., 1999)

Faix et al. zeigen bei 17,6 % der Patienten eine begleitende Meningitis, Friedmann et al. bei 38 % der Patienten. (Faix, 1992), (Friedman et al., 2000) Eine Analyse von Johnson et al. zeigt, dass der Liquor mit 52 % (n=16) am häufigsten betroffen war. (Johnson et al., 1984) Fernandez et al. fanden bei ihren Patienten in den Jahren 1989-1999 eine Beteiligung des zentralen Nervensystems bei invasiven *Candida* - Infektionen von 25 %. (Fernandez et al., 2000)

Die Rate der *Candida* - Infektionen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems der Patienten vorliegender Studie ist im Vergleich zu den Literaturangaben zu gering. Die dort zu findenden Werte sind zwei- bis fünfmal so hoch wie der, welcher durch die vorliegenden Daten dokumentiert wurde. Es kann nur spekuliert werden, ob ein Teil der Meningitiden nicht erkannt bzw. erfasst wurde oder sich eine solch geringe Häufigkeit zeigte. Zum Nachweis der *Candida* spp. im Liquor ist eine Lumbalpunktion nötig. Es lagen jedoch keine Angaben vor, wie häufig eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde, möglicherweise wurde darauf bei der Diagnose verzichtet.

Sastre et al. beschreiben bei Patienten ihrer Studie einen Nachweis von *Candida* spp. im zentralen Nervensystem von 4 %, was mit Ergebnissen dieser Studie korreliert. (Sastre et al., 2000) Ein solitärer Isolationsort im zentralen Nervensystem ist selten,

kein Patient vorliegender Studie zeigt einen solchen isolierten Nachweis im zentralen Nervensystem. (Ng et al., 2000)

In der vorliegenden Arbeit ist Trachealsekret (n=73; 53,3 %) der zweithäufigste Isolationsort von *Candida* spp., in der Studie von Baley et al. konnte bei 24,1 % der Patienten ein positiver Nachweis von *Candida* spp. im endotrachealen Aspirat erbracht werden. Bei Saxon et al. war der Isolationsort Trachealsekret am häufigsten vertreten. (Baley et al., 1986), (Saxon et al., 1995)

Die Häufigkeit des positiven Nachweises von *Candida* spp. im Trachealsekret in der Literatur als auch in vorliegender Studie zeigt den Stellenwert dieses Isolationsortes bei der Infektionsentstehung.

Bei 64 (46,7 %) Patienten vorliegender Studie konnten *Candida* spp. im Urin nachgewiesen werden und stellt somit den dritthäufigsten Isolationsort dar. Da eine genaue Herkunft (Haut, Urethra, Blase, Ureter, Niere, evtl. Kontamination) von *Candida* spp. im Urin nicht eindeutig dokumentiert wurde, konnte der solitäre Isolationsort „Urin“ nur gering gewichtet werden.

Es ist bekannt, dass *Candida* spp., besonders *Candida albicans*, eine Prädisposition für den Urogenitaltrakt besitzen. Dieses macht sich in einer Zystitis, einer parenchymalen Beteiligung der Niere oder einem renalen Pilzball, speziell an der Stelle der urethro - pelvicalen Verbindung, bemerkbar. (Daftary et al., 1999), (Bryant et al., 1999), (Schwesinger, 1999)

Die Studie von Sastre et al. belegt einen Nachweis von *Candida* spp. im Urin zu 28 %, Johnson et al. zu 48 % und ist die zweithäufigste Lokalisation - nach dem Isolationsort Blut. Die Daten von Johnson et al. korrelieren mit den Ergebnissen vorliegender Studie. (Sastre et al., 2000), (Johnson et al., 1984)

Ein renaler Pilzball kommt in der Studie von Phillips et al. bei 35 % der mit *Candida* spp. infizierten Neugeborenen vor, Lee et al. beschreibt einen (4 %) Fall bei 25 Patienten. (Lee et al., 1998), (Phillips and Karlowicz, 1997)

Durch die Daten vorliegender Studie ist ein (0,7 %) Fall eines Myozetoms in der Niere bekannt geworden. Unklar ist, ob solch eine geringe Inzidenz besteht oder nicht vollständig dokumentiert wurde.

Die gastrointestinale und rektale Kolonisation wurden in vorliegender Studie nicht regulär erfasst, aber es zeigen 34 (24,8 %) Patienten positive Stoma-, Rachen- oder

Magenabstriche. Chiou et al. zeigten die häufigste Isolation (94 %) von *Candida* spp. im Rachensekret, im Unterschied zu vorliegender Studie wurden aber Patienten mit HIV – Infektion erfasst. (Chiou et al., 2000)

Ein früher enteraler Nahrungsaufbau senkt laut el Mohandes et al. die Rate der Besiedlung des Intestinaltraktes (75 % vs. 33 %). Das Rektum der Patienten ist, ausgehend von den Daten der Studie von Baley et al., am häufigsten (71,8 %) mit *Candida* spp. kolonisiert. (Baley et al., 1986), (el Mohandes et al., 1994)

Der Isolationsort „Haut“ ist durch die Daten bei 22 (16 %) Patienten gesichert. Signifikant ($p=0.003$) mehr Patienten mit wahrscheinlicher und möglicher Infektion ($n=16$; 73 %) zeigen positive Hautnachweise als Patienten mit sicherer Diagnose ($n=6$; 27 %). Die Reihenfolge der Kolonisation und Infektion ist nicht nachvollziehbar. Bei Patienten mit sicherer Infektion handelt es sich nie um einen solitären Isolationsort, bei den übrigen Patienten ist es bei 27 % ($n=6$) Patienten der Fall.

Die extrem dünne Haut von Früh- und Neugeborenen nimmt als primäre Eintrittspforte der Erreger einen bedeutenden Stellenwert ein. Das höhere Infektionsrisiko beruht zum Teil auf dem unreifen stratum corneum – die Haut kann somit das primäre Portal der Erreger darstellen. Ferner vermindert iatrogene Arrosion die Barrierefunktion zusätzlich. Darmstadt et al. konnten bei 8 (73 %) von 11 Patienten mit Geburtsgewichtes kleiner als 1000g eine systemische Infektion mit kongenitaler kutaner Candidose beobachten. (Darmstadt et al., 2000), (Evans and Rutter, 1986), (Melville et al., 1996), (Rowen et al., 1995), (Darmstadt et al., 2000), (Faix et al., 1989), (Ray and Wuepper, 1976)

Die Daten vorliegender Studie zeigen 7 Fälle (5,1 %) von positiven Pleura- und/oder Peritonealabstrichen, dies hauptsächlich bei Patienten mit vorangegangenen chirurgischen Eingriffen. Diese Patienten versterben signifikant ($p=0.0023$) häufiger.

Das Peritoneum ist in der Studie von Johnson et al. bei 3 % der Patienten beteiligt, von Saxen et al. konnten 2 % der Patienten positiv auf *Candida* spp. an diesem Isolationsort belegt werden. (Johnson et al., 1984), (Saxen et al., 1995)

Andere Isolationsorte

Die Diagnose einer *Candida* – Endophthalmitis konnte mit einer Funduskopie gesichert werden. Laut Erhebungsbogen erhielt kein Patient vorliegender Studie diese Untersuchung, es wies kein Patient diesen Isolationsort auf. Es kann keine Aussage

über die Häufigkeit des Auftretens von *Candida* spp. an diesem Isolationsort getroffen werden.

In der Literatur wiesen Baley et al. und Butler et al. zu 12,5 % bzw. zu 50 % der Neugeborenen mit invasiver Candidose eine Beteiligung der Augen nach, Karlowicz et al. zeigen eine Rate von 13 %. (Baley, 1991), (Butler et al., 1990), (Karlowicz et al., 2000)

Der Erhebungsbogen (siehe Anlage) ermöglicht eine Angabe über eine Lokalisation im Skelett und den Gelenken. Laut der Daten der vorliegenden Arbeit ist bei keinem Patienten eine Arthritis oder Osteomyelitis diagnostiziert worden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Literatur, wahrscheinlich besteht ein Dokumentationsmangel. Ward et al. und Harms et al. beschreiben bei 20 – 30 % der Fälle von systemischer *Candida* - Infektion eine begleitend auftretende Arthritis oder Osteomyelitis. (Ward et al., 1983), (Harms et al., 1992), (Evdoridou et al., 1997)

Diagnoseeinteilung

Es existiert bisher keine internationale Falldefinition für systemische Pilzinfektionen bei Frühgeborenen. Nach der Falldefinition der Studienleitung waren 75 (54,7 %) Fälle eine sichere, 38 (27,7 %) Fälle eine wahrscheinliche und 24 (17,5 %) Fälle einer mögliche Pilzinfektion. Es wird signifikant ($p=0.025$) gezeigt, dass die Mortalität der Patienten mit sicherer Diagnose wesentlich höher ist als die der Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher Pilzinfektion. Eine Klassifizierung in verschiedene Fälle ist bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben worden. Diese stellt eine probate Möglichkeit dar, die Therapie fallgerecht anzugleichen und eine Prognose zu stellen.

Scheinbar kontrovers dazu postulierten Saxen et al. in ihrer Studie, dass der Isolationsort des Pilzes keinen Einfluss auf das Resultat der Therapie hatte. Das Ergebnis der Patienten mit gesicherter Fungämie war in dieser Studie nicht schlechter als das derer mit Kulturen aus oberflächlichen Bereichen. Allerdings sind in dieser Studie nur Fälle neonataler Candidosen, verursacht durch *C. parapsilosis*, untersucht worden. Auf Grund der unterschiedlichen Virulenz der *Candida* spp. und das Vorkommen mehrerer *Candida* spp. in vorliegender Studie kann dieses Ergebnis nicht auf andere Pilzspezies oder die vorliegende Studie übertragen werden. (Saxen et al., 1995)

Erregerspektrum

Es wurden 146 Pilzspezies von 137 Patienten isoliert, dabei kam es bei 7 Patienten zur Isolation von verschiedenen (> 1) Pilzspezies. Auch konnte 1 Rezidiv einer *Candida* - Infektion beobachtet werden. In der vorliegenden Studie wurde *Candida albicans* bei 74 % der Patienten mit sicherer Infektion beobachtet, zu 63,8 % bei den übrigen Patienten ($p=0.561$).

Candida albicans ist ebenso in der Literatur die am häufigsten isolierte Spezies. Verschiedene Autoren geben Raten von 22 - 96 % an, die meisten Angaben liegen zwischen 50 und 70 %. (Fernandez et al., 2000), (Weese-Mayer et al., 1987), (Ronnestad et al., 1998), (Santos et al., 2000), (Lee et al., 1998), (Butler and Baker, 1988), (Rowen et al., 1994), (Huttova et al., 1998), (Huttova et al., 1998), (Baley et al., 1986), (Faix, 1992), (Huang et al., 1998), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Campbell et al., 2000), (Phillips and Karlowicz, 1997), (Rowen et al., 1999), (Juster-Reicher et al., 2000), (Sastre et al., 2000), (Kaufman et al., 2001), (el Mohandes et al., 1994), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Shattuck et al., 1996), (Leibovitz, 2001), (Lejbkowitz et al., 2001)

In den meisten Literaturquellen wird *Candida albicans* als häufigster Erreger von Pilzinfektionen beschrieben, jedoch in einigen durch *Candida parapsilosis* an zweite Stelle verdrängt. Es ist eine Relationsverschiebung („shift“) innerhalb der *Candida* - Infektionen, zwischen *Candida albicans* / non-*albicans Candida* spp. beschrieben worden. Der prozentuale Anteil der *C. albicans* Infektionen wird - zu Gunsten der Infektionen, verursacht durch non-*albicans Candida* spp. - im Laufe der Jahre immer kleiner. Problematisch zu werten ist dabei die höhere Resistenz der non-*albicans Candida* spp. gegenüber einigen Antimykotika. (Rangel-Frausto et al., 1999), (Kossoff et al., 1998), (Muller et al., 2000)

Candida parapsilosis ist bei den meisten Autoren die zweithäufigste beschriebene Spezies bei Pilzinfektionen. Die Häufigkeitsverteilung ist in der Literatur mit Werten von 10 – 77,8 %, meist zwischen 30 - 50 % angegeben. Die Daten der vorliegenden Studie liegen an der unteren Grenze der in der Literatur beschriebenen Raten. Patienten mit sicherer Infektion zeigen häufiger, jedoch nicht signifikant ($p=0.110$) eine Infektion mit *Candida parapsilosis* ($n=12$) als die übrigen Patienten ($n=4$). Die Affinität von *Candida parapsilosis* zu dem Isolationsort „Blut“ korreliert mit den Ergebnissen von

Studien anderer Autoren. (Shattuck et al., 1996), (Vazquez et al., 1997), (el Mohandes et al., 1994), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Betremieux et al., 1994), (Juster-Reicher et al., 2000), (Rowen et al., 1999), (Faix, 1992), (Phillips and Karlowicz, 1997), (Campbell et al., 2000), (Kaufman et al., 2001), (Huang et al., 1998), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Sastre et al., 2000), (Baley et al., 1986), (Lee et al., 1998), (Santos et al., 2000), (Rowen et al., 1994), (Weese-Mayer et al., 1987), (Ronnestad et al., 1998), (Leibovitz, 2001), (Lejbkowicz et al., 2001).

Es sind Epidemien in Krankenhäusern, verursacht nur durch die Spezies *Candida parapsilosis*, beschrieben worden. (Solomon et al., 1986)

Die Häufigkeit von *Candida glabrata* im Infektionsspektrum wird in der Literatur mit Werten zwischen 1,6 und 10,3 % beschrieben, die Daten der vorliegenden Studie reihen sich ein. (Rowen et al., 1994), (Kaufman et al., 2001), (Lee et al., 1998), (Fernandez et al., 2000), (Juster-Reicher et al., 2000), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Rowen et al., 1999), (Leibovitz, 2001), (Lejbkowicz et al., 2001)

Die Daten der vorliegenden Studie über das Auftreten der Spezies *Candida tropicalis* korreliert mit den Raten, die in der Literatur mit 2,4 bis 15 % angegeben werden. (Juster-Reicher et al., 2000), (Phillips and Karlowicz, 1997), (Sastre et al., 2000), (Baley et al., 1986), (Santos et al., 2000), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Rowen et al., 1999), (Rowen et al., 1994), (Weese-Mayer et al., 1987), (Tortorano A.M. et al., 2001), (Betremieux et al., 1994), (Leibovitz, 2001), (Lejbkowicz et al., 2001)

Der Anteil von *Candida guilliermondii* liegt in den Spektren der Literatur zwischen 0,8 und 16,7 %, die Werte der vorliegenden Arbeit sind mit 0,7 % geringer. (Betremieux et al., 1994), (Rowen et al., 1999), (Tortorano A.M. et al., 2001)

Die Häufigkeit des Auftretens von *Candida lusitanae* unterschreitet in vorliegender Studie mit 0,7 % die von verschiedenen Autoren angegebenen Raten von 1,6 – 10 %. (Campbell et al., 2000), (Huttova et al., 1998), (Rowen et al., 1999), (Tortorano A.M. et al., 2001) Es bestehen Hinweise auf das Auftreten sporadischer in vitro und in vivo Resistenzen von *Candida lusitanae* gegenüber Amphotericin B. (McClenny, N. B. et al., 2002), (Yoon, S. A. et al., 1999)

Candida dubliniensis wurde bei Frühgeborenen durch Kaufman et al. mit einer Rate von 10 % beschrieben, *Candida lipolytica* war bei Ronnestad et al. zu 9,1 % nachweisbar. Diese *Candida* spp. treten in den Daten der vorliegenden Arbeit nicht auf,

wahrscheinlich wurde *Candida dubliniensis* nicht dokumentiert bzw. speziell untersucht, da die verwandten Spezies *C. albicans* und *C. dubliniensis* indifferente Cluster bilden.

Auch konnten Infektionen durch *Trichosporon beigelii* nicht dokumentiert werden, diese können nach Yoss et al. zu Verwechslungen mit *Candida* spp. führen. (Kaufman et al., 2001), (Ronnestad et al., 1998), (Yoss et al., 1997)

Vier Infektionen mit *Aspergillus* spp. werden in vorliegender Studie dokumentiert, dabei 75 % mit letalem Ausgang. Die beobachteten Fälle entsprechen denen in der Literatur beschriebenen. (Groll et al., 1998), (Groll et al., 1999), (Rhine et al., 1986), (Schwartz et al., 1988), (Papouli et al., 1996), (Pereira et al., 1989)

Klinische Chemie

Leukozyten

In einer Studie von McIntosh et al. wurden die neutrophilen Granulozyten von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht untersucht. Dabei zeigten sich Normwerte der Leukozyten von 10 – 20/nl ab dem 1. Tag nach der Geburt. Bei nicht altersgerecht entwickelten Frühgeborenen sind diese Normwerte ab dem 11. Lebenstag nachweisbar. (McIntosh, N., 1988)

Von 131 Frühgeborenen zeigten 71 (54,2 %) eine Leukozytose, 56 (42,7 %) lagen im Normbereich (5 – 21/nl) und 4 (3,1 %) zeigten eine Leukozytopenie.

Eine Leukozytose im Zusammenhang mit invasiven Pilzinfektionen wurde von Hari et al. beschrieben, hierbei lag der Wert der Leukozyten bei 35/nl. Daftary et al. und Darmstadt et al. konnten ebenso eine Leukozytose bei Patienten mit invasiver Candidose nachweisen. (Daftary et al., 1999), (Hari et al., 1997), (Darmstadt et al., 2000), (Dr. Tschentscher, 2002)

Die Werte vorliegender Studie korrelieren mit den Ergebnissen dieser Autoren.

Im Gegensatz dazu fanden Lee et al. eine Leukozytopenie bei allen mit 5-Fluorocytosin therapierten Patienten. (Lee et al., 1998)

Ob diese Leukozytopenie auch schon zu Beginn der Therapie bestand oder iatrogen ausgelöst wurde, ist unbekannt. Die Beobachtung der Leukozytopenie kann auch durch die depressive Wirkung des 5-Fluorocytosins auf das Knochenmark erklärt werden.

Eine Leukozytopenie (< 5/nl) trat bei 44,4 % der Patienten von Huang et al. auf, während kein Patient eine Leukozytose (> 15/nl) entwickelte. (Huang et al., 1998)

Die Werte vorliegender Studie korrelieren nicht mit den Ergebnissen von Huang et al., Patienten mit sicherer Pilzinfektion zeigen keine signifikant anderen Leukozytenwerten als die übrigen Patienten (p=0.392).

Thrombozyten

In einer Studie von McIntosh et al. wurden die Thrombozytenwerte von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht untersucht. Dabei zeigten sich Normwerte von 150.000 – 300.000/ μ l ab dem 1. Tag nach der Geburt. Bei nicht altersgerecht

entwickelten Frühgeborenen sind diese Normwerte ab dem 8. Lebenstag nachweisbar. (McIntosh, N., 1988)

Eine Thrombozytopenie ($< 150.000/\mu\text{l}$) zeigten 7 (30 %) der Patienten in der Studie von Fernandez et al., 88,9 % der Patienten von Huang et al. (Thrombozyten $<100000/\mu\text{l}$) und 100 % der Patienten von Melville et al.. (Fernandez et al., 2000), (Huang et al., 1998), (Melville et al., 1996) Die Thrombozytopenie mit Werten kleiner $150.000/\mu\text{l}$ bei Patienten mit geringem Geburtsgewicht und neonataler Candidose wird auch von Benjamin et al. und Dyke et al. beschrieben. (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Dyke, M.P. et al., 1993) Warris et al. legten in einer Vergleichsstudie über Patienten mit bakterieller- oder Pilzsepsis dar, dass die Inzidenz der Thrombozytopenie ($< 150.000/\mu\text{l}$) bei den Patienten mit Pilzsepsis signifikant häufiger vorkommt. (Warris et al., 2001) In Übereinstimmung mit den Daten vorliegender Studie beschreiben Daftary et al., Mc Donnell et al., sowie Butler & Baker die klinischen Zeichen der Patienten mit invasiver Candidose als Thrombozytopenie. (Butler and Baker, 1988), (Daftary et al., 1999), (McDonnell and Isaacs, 1995)

Die Thrombozytopenie der Patienten vorliegender Studie ist strikt mit der sicheren *Candida* - Infektion assoziiert; andere Ursachen (z. B.: Thrombozytolyse, Verbrauchssteigerung oder erhöhte Thrombozytoklasie, Fanconi-Anämie, Wiskott-Aldrich Syndrom, TAR-Syndrom, May-Hegglin-Anomalie, idiopathisch oder eine Verteilungsstörung der Thrombozyten) sind anhand der Daten dieser Studie nicht ersichtlich. Mögliche weitere Ursachen einer Thrombozytopenie sind die Nebenwirkungen eines Antimykotikums und eine potentielle bakterielle Infektion.

Die Thrombozytopenie ist in vorliegender Studie ein signifikanter ($p=0.0002$) Marker der sicheren Pilzinfektion. Es versterben signifikant ($p=0.003$) mehr Patienten vorliegender Studie mit Thrombozytopenie und mit sicherer Pilzinfektion.

C-reaktives Protein

64 der 130 Patienten wiesen ein erhöhtes CRP ($> 5\text{mg/dl}$) auf, sie haben damit ein 1,57fach höheres Risiko, eine sichere Infektion zu entwickeln, als Personen mit einem Wert des CRP von weniger als 5mg/dl .

Warris et al. erkannten, dass das CRP von mit *Candida* - infizierten, unreifen Frühgeborenen signifikant höhere Werte als bei mit Bakterien - infizierten, unreifen

Frühgeborenen (9,0 vs. 7,1 mg/dl) annimmt. Huang et al. untersuchten die Auswirkungen der *Candida* - Infektion auf das CRP von unreifen Frühgeborenen; 71,4 % der Patienten zeigten Werte kleiner und 28,6 % Werte größer 4 mg/dl. (Huang et al., 1998), (Warris et al., 2001)

Patienten vorliegender Studie zeigen einen signifikanten ($p=0.03$) Zusammenhang zwischen sicherer Infektion und den erhöhten Werten des CRP's, Patienten mit hohem CRP versterben häufiger, jedoch nicht signifikant ($p=0.373$).

Angaben zur antimykotischen Therapie

Über die Verträglichkeit von Antimykotika bei Früh- und Neugeborenen liegen wenig wissenschaftlich fundierte Daten vor. Benjamin et al. und van den Anker et al. beschreiben Amphotericin B trotz neuer Substanzen als die Therapiesubstanz der Wahl. Johnson et al., Ward et al. und Baley et al. zeigten, dass eine kurzzeitige Therapie mit Amphotericin B im Hinblick auf die Nebenwirkungen bei Neugeborenen gut toleriert wird. (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Johnson et al., 1984), (van den Anker et al., 1995), (Ward et al., 1983), (Baley et al., 1984), (Walsh et al., 1996) Jedoch ist seit Einführung des Amphotericin B die exakte Dosierung sowie die Dauer der Therapie bei Früh- und Neugeborenen unbekannt. Über eine „maximale“ oder „adäquate“ antifungale Therapie liegen keine Ergebnisse vor. (Rowen, 2000), (Daftary et al., 1999), (Johnson et al., 1984) Die europaweite Studie von Tortorano et al. zeigt das Medikamentenspektrum bei der Therapie Früh- und Neugeborener mit invasiver Pilzinfektion innerhalb Europas. Es kam bei 50 % der Patienten AmBisome®, bei 33 % konventionelles Amphotericin B und bei 17 % Fluconazol zur Anwendung. (Tortorano A.M. et al., 2001)

Amphotericin B

Bei 60 Patienten vorliegender Studie kam Amphotericin B zum Einsatz. Das Dosismittel beträgt 0,65 mg/(kg KG * d). Es kamen Dosen im Bereich zwischen 0,06 und 4 mg/(kg KG * d) zur Anwendung.

Das häufigste in der Literatur zu findende Therapieschema für die Dosierung des Amphotericin B ist eine Empfehlung, nach der die Patienten eine Initialdosis Amphotericin B von 0,25-0,5 mg/(kg KG) erhalten. Anschließend kommt es zur

Steigerung bis auf eine Tagesdosis von 1 mg/(kg KG), dies in Schritten von 0,25 mg/(kg KG) und Tag. (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Fernandez et al., 2000), (Karlovicz et al., 2000), (Reich et al., 1997), (van den Anker et al., 1995)

Aufgrund der Toxizität wird auch eine geringere Dynamik mit einer täglichen Steigerung um 0,1 mg/(kg KG) beschrieben. (Shian et al., 1993)

Beide Therapieschemata wurden in vorliegender Studie angewendet, eine Aussage über die kumulative Dosis bei einzelnen Patienten kann nicht getroffen werden. Dieses Therapieschema ist jedoch zurzeit Gegenstand der Diskussion, der Einsatz einer Initialdosis mit anschließender Dosissteigerung wird immer mehr verlassen.

Therapieempfehlungen der disseminierten Form der Candidose verschiedener Autoren beinhalten kumulative Dosen von 10-45 mg/(kg KG). (Butler et al., 1990), (Campbell et al., 2000), (Fernandez et al., 2000), (Shian et al., 1993)

Amphotericin B und 5-Fluorocytosin

68 Neugeborene vorliegender Studie wurden unter anderem mit 5-Fluorocytosin behandelt. Das Dosismittel des 5-Fluorocytosins lag bei 87,2 mg/(kg KG * d), der Bereich erstreckte sich von 40-240 mg/(kg KG * d) KG. 5-Fluorocytosindosen von mehr als 100 mg/(kg KG) pro Tag können eine Depression des Knochenmarkes mit entsprechenden Folgeerscheinungen hervorrufen. Ein entsprechendes Monitoring der Serumspiegel ist daher obligat. (van den Anker, 1995)

In 2 Fällen wurde eine Monotherapie mit 5-Fluorocytosin durchgeführt. Eine Monotherapie mit 5-Fluorocytosin wird aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung ebenso wenig empfohlen (Baley et al., 1984a), (Baley et al., 1984b), (Smith and Congdon, 1985) wie eine Monotherapie mit Miconazol. (Harms et al., 1992)

Es gibt Anhaltspunkte, dass 5-Fluorocytosin und Amphotericin B synergistisch wirken. (Butler and Baker, 1988), (Shian et al., 1993)

Verschiedene Autoren verwenden Amphotericin B und zusätzlich 5-Fluorocytosin in der Dosis von 100 mg/(kg KG * d) (Hari et al.), 75-100 mg/(kg KG * d) (Fernandez et al.), 50-100 mg/(kg KG * d) (Huang et al.) und 50-200 mg/(kg KG * d) (Johnson et al.), (Hari et al., 1997), (Fernandez et al., 2000), (Johnson et al., 1984), (Huang et al., 1998)

Die Kombination dieser Antimykotika wird von 62 % der US - amerikanischen Neonatologen bevorzugt verwendet. (Rowen and Tate, 1998)

Fluconazol

61 Patienten vorliegender Studie wurden mit Fluconazol behandelt. Die Dosierung lag zwischen 2 und 18 mg/(kg KG * d), die durchschnittliche Dosis dabei betrug 5,6 mg/(kg KG * d). In der Literatur werden Dosen von Fluconazol bei Früh- und Neugeborenen von 3-15 mg/(kg KG *d) pro Tag als wirkungsvoll und sicher beschrieben. (Huttova et al., 1998), (Huang et al., 1998), (Huang et al., 2000), (Chapman and Faix, 2000), (Schwarze et al., 2000)

Fünf (8 %) der 31 Patienten vorliegender Studie, die mit Fluconazol therapiert wurden, zeigten das Symptom Transaminasenanstieg. Diese unübliche Nebenwirkung ist möglicherweise bei 4 Patienten auf die Kombination mit Amphotericin B, bei einem Patienten auf die Kombination mit Liposomalen Amphotericin B zurückzuführen.

Es traten 3 Fälle auf, in denen Fluconazol bei Infektionen durch *Candida glabrata* angewendet wurde. *Candida glabrata* ist in der Regel resistent gegenüber Fluconazol, Daten zur Resistenztestung liegen nicht vor. Patient I erhielt nur Fluconazol (6 mg/(kg KG * d)). Fallpatient II erhielt zusätzlich Amphotericin B (1 mg/(kg KG * d)), Patient III erhielt zusätzlich liposomales Amphotericin B (0,3 mg/(kg KG * d)) und 5-Fluorocytosin (60 mg/(kg KG * d)).

In einem Fall wurde bei einer Infektion durch *Aspergillus fumigatus* und *Candida krusei* mit Fluconazol (6 mg/(kg KG * d)) und Amphotericin B (0,3 mg/(kg KG * d)) therapiert.

Da eine Variabilität der Sensitivität der *Candida* spp. gegen Fluconazol existiert, postulieren u. a. Benjamin et. al. den Gebrauch von Amphotericin B. (Benjamin, Jr. et al., 2000)

Liposomales AmB

Die Behandlung mit liposomalen Amphotericin B erfolgte bei 29 Fällen vorliegender Studie in Dosen zwischen 0,1 und 10,0 mg/(kg KG * d). Der Mittelwert der gegebenen Dosis betrug 3,6 mg/(kg KG * d). 13 (44,8 %) dieser 29 Patienten erhielten entweder zu geringe (n=10) oder zu hohe (n=3) Dosen an liposomalem Amphotericin B.

Es werden therapeutische Dosen im Bereich von 3 – 7 mg/(kg KG * d), kumulative Dosis von 54 - 120 mg/(kg KG) als kurativ von verschiedenen Autoren beschrieben.

(Daftary et al., 1999), (Juster-Reicher et al., 2000), (Lackner et al., 1992), (Sastre et al., 2000), (Scarcella et al., 1998)

Daten über kumulative Dosen dieser Studie liegen nicht vor.

Amphotericin B in Fettemulsion

Mit Amphotericin B in Fettemulsion wurden 5 Fälle neonataler Candidosen therapiert. Die Dosis erstreckte sich hier zwischen 0,4 und 2,5 mg/(kg KG * d). Die Anwendung von Amphotericin B in Fettemulsion ist kein Gegenstand der Literatur, sie wird als obsolet beschrieben. (Groll et al., 1998)

Es kann bei keinem Antimykotikum ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnoseeinteilung der Studienleitung und der gegebenen Dosis gezeigt werden. Auch erhielten verstorbene Patienten keine signifikant anderen Dosen als Patienten, die überlebten.

Nebenwirkungen der Antimykotika

Bei 67 (48,9 %) der 137 Patienten wurden keine direkten Nebenwirkungen der Antimykotika angegeben, diese waren signifikant ($p=0.038$) weniger häufig mit einer sicheren Pilzinfektion assoziiert.

Da 61,9 % ($n=78$) der Patienten mehrere antimykotisch wirksame Medikamente erhielten, kann bei einer dokumentierten Nebenwirkung nicht sicher auf ein bestimmtes Antimykotikum geschlossen werden. Bei den 70 Patienten, bei denen mindestens eine Nebenwirkung beobachtet wurde, liegen nur Informationen im Sinne von ja/nein Auskünften über Transaminasenanstieg, Elektrolytverluste, Thrombozytopenie und Kreatininanstieg vor. Über die Werte der Kreatininkonzentration, des Na^+/K^+ - Haushaltes oder der Transaminasen im Blut kann keine Aussage getroffen werden. Es wurde kein Fall einer Kardiotoxizität beobachtet. Signifikant ($p=0.048$) mehr Patienten mit sicherer Pilzinfektion zeigen eine Thrombozytopenie, signifikant ($p=0.020$) mehr Patienten mit Thrombozytopenie versterben.

Der in vorliegender Studie beobachtete Kreatininanstieg betrifft weniger häufig Patienten als der von Fernandez et al. beschriebene. (Fernandez et al., 2000)

Bei 17 (28 %) Patienten der 61 mit Amphotericin B behandelten Patienten wurde ein Kreatininanstieg dokumentiert. Groll et al. beschreiben einen Wert von 21 %. (Groll et al., 1998) Baley et al. zeigte bei 70 % der unreifen Frühgeborenen nephro- und hepatotoxische Nebenwirkungen. (Baley et al., 1984)

Eine vorübergehende Erhöhung der Transaminasen während der Therapie mit liposomalen Amphotericin B konnte von Juster-Reicher et al. bei 4,2 % der Patienten beobachtet werden, bei keinem Patienten konnten Elektrolytverluste dokumentiert werden. (Juster-Reicher et al., 2000) Die Daten der vorliegenden Studie korrelieren mit Ergebnissen von Scarcella et al., wo bei 36 % der Patienten als Nebenwirkung der Ambisome®-Therapie (4 mg/(kg KG * d)) Elektrolytverluste auftraten. (Scarcella et al., 1998) Durch Fernandez et al. wurde dieser Elektrolytverlust bei 9 % der Patienten mit systemischer Candidose beschrieben, Lee et al. dokumentierten Elektrolytverluste bei 87 % der mit Amphotericin B therapierten Patienten. (Fernandez et al., 2000), (Lee et al., 1998)

Verschiedene Autoren beschreiben eine Therapie ohne Nebenwirkungen der Antimykotika im Bereich der Kriterien Elektrolytverluste, Kreatininanstieg, Transaminasenanstieg und Thrombozytopenie. (Harms et al., 1992), (Johnson et al., 1984), (Sastre et al., 2000)

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der verwendeten Antimykotika. Amphotericin B wird von Frühgeborenen dieser Studie gut vertragen.

Dauer der antimykotischen Therapie

Die durchschnittliche Dauer der antimykotischen Therapie ist zwischen den Gruppen der verschiedenen Präparate etwa gleich. Sie beträgt durchschnittlich 21,4 Tage \pm 11,2 Tage. Eine Therapie mit Fluconazol ist signifikant ($p=0.047$) länger als eine Therapie mit Amphotericin B. Auf Grund der niedrigen Patientenzahl, die mit Amphotericin B in Fettemulsion behandelt werden und dem experimentellem Charakter dieser, bleibt es in dieser Auswertung unberücksichtigt.

Bei der Betrachtung der Medikamentengruppen zeigt sich kein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Antimykotika im Hinblick auf die Therapiedauer.

Dies kann dadurch bedingt sein, dass ein beachtlicher Teil der Patienten vorliegender Studie eine Kombination von mehreren antimykotisch wirkenden Medikamenten verabreicht bekam. Diese Kombination wurde teils gleichzeitig (5-Fluorocytosin und Amphotericin B) oder hintereinander (Fluconazol und Amphotericin B) angewendet, mehrmals wurden sogar 3 Medikamentengruppen kombiniert. Die Reihenfolge ist unbekannt.

Die Durchschnittsdauer der von Melville et al. durchgeführten Therapie betrug 21,6 (von 14 bis zu 29) Tagen bei den geheilten Patienten, 3,5 Tage bei verstorbenen Patienten. Bei Khatib et al. betrug die durchschnittliche Dauer $41,4 \pm 22$ Tage, 19 Tage bei Sastre et al., zwischen 7 und bis zu über 42 Tagen bei Benjamin et al.. (Melville et al., 1996), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Khatib et al., 1998), (Sastre et al., 2000)

Ergebnisse der Therapie

25 (18,2 %) der 137 Neugeborenen vorliegender Studie verstarben, 76 % von ihnen während der ersten 14 Tage der Behandlung. Es ist nicht eindeutig belegbar, dass die Patienten an der Pilzinfektion verstarben. Die genaue Todesursache bleibt unbekannt, da keine Obduktionsergebnisse vorliegen.

Die Mortalitätsraten schwanken in den Literaturangaben hauptsächlich zwischen 6 und 60 % innerhalb der Gruppe der unreifen Frühgeborenen. Da viele beeinflussende Faktoren bestehen, entstehen große Schwankungen. Es ist kein direkter Vergleich möglich. Eine geringe Mortalität ist mit geringer Virulenz der Erreger, frühzeitigem Therapiebeginn und hohem Geburtsgewicht assoziiert, eine hohe Mortalität mit einer großen Anzahl von Risikofaktoren. (Leibovitz et al., 1992), (Baley et al., 1984), (Faix, 1984), (Weese-Mayer et al., 1987), (Huttova et al., 1998), (Scarcella et al., 1998), (Kaufman et al., 2001), (Lee et al., 1998), (Saxen et al., 1995), (Juster-Reicher et al., 2000), (Phillips and Karlowicz, 1997), (Karlowicz et al., 2000), (Mazor et al., 1993), (Scarcella et al., 1998), (Reagan et al., 1995), (Sherertz et al., 1992), (Benjamin, Jr. et al., 2000), (Sastre et al., 2000), (Santos et al., 2000), (Tortorano A.M. et al., 2001)

Die hohe Mortalität in den ersten Therapietagen wird in vorliegender Studie gezeigt, 19 (76 %) der Früh- und Neugeborenen verstarben innerhalb der ersten 14 Tage der Pilzinfektion. Gründe dafür können eine späte Diagnose mit weit fortgeschrittener

Pilzinfektion zu Therapiebeginn sein. Mögliche weitere Gründe stellen die potentiellen Nebenwirkungen des Amphotericin B dar. Auch besteht in der Multimorbidität ein nicht zu vernachlässigender Faktor.

Der bedeutendste Aspekt in der Therapie der systemischen *Candida* - Infektion bei Frühgeborenen ist der schnelle Beginn der antimykotischen Therapie. (Johnson et al., 1984)

V. Zusammenfassung

Zusammenfassung

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass kleine Frühgeborene ein erhöhtes Risiko haben, an einer systemischen Pilzinfektion zu erkranken. Die von der Studienleitung getroffenen Falldefinitionen der „sicheren“, „wahrscheinlichen“ und „möglichen“ systemischen Pilzinfektion korrelieren in vorliegender Studie mit der Mortalität der betreffenden Gruppe. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit geringem Geburtsgewicht, gepaart mit geringem Gestationsalter, signifikant häufiger versterben. Bedeutenden negativen Einfluss auf das Therapieergebnis hat die Gabe intravenöser Fettemulsionen. Patienten mit sicherer Pilzinfektion zeigen mindestens ein Symptom einer Infektion, am häufigsten wurden Intubationsbedarf oder gehäufte Apnoen beobachtet. Eine schlechte Prognose wiesen Patienten auf, die Katecholamine benötigen. Sie zeigten signifikant häufiger sichere Pilzinfektionen und verstarben in vorliegender Studie signifikant häufiger.

Candida albicans trat als häufigster Erreger in vorliegender Studie auf, es wurde des Weiteren eine sehr hohe Anzahl positiver Blutkulturen (n=93) belegt. Eine sichere Pilzinfektion konnte nicht mit bestimmten *Candida* – Spezies assoziiert werden. Dokumentiert wurde ein hoher Anteil von non-*albicans Candida* Spezies (n=34; 23,3 %). Ein sehr schlechtes Therapieergebnis konnte bei Patienten mit positivem Nachweis einer Pilzspezies in Pleura, Peritoneum bzw. Liquor nachgewiesen werden, sie verstarben signifikant häufiger.

Anhand der Laborbefunde vor Therapiebeginn konnte die Thrombozytopenie als einziger Parameter einer Pilzinfektion erkannt werden. Patienten mit diesem Symptom entwickelten signifikant häufiger eine sichere Infektion und verstarben signifikant häufiger. Der allgemeine Entzündungsmarker „CRP“ war bei Patienten mit sicherer Pilzinfektion signifikant erhöht, die Leukozytenwerte gaben keinen Anhalt einer sicheren Pilzinfektion.

Bei der Therapie der Pilzinfektion zeigten sich Unsicherheiten in der Dosierung der Antimykotika, diese wurden häufig unterdosiert. Fluconazol wies eine signifikant kürzere Therapiedauer als Amphotericin B auf. Patienten mit sicherer Pilzinfektion

zeigten signifikant häufiger Nebenwirkungen von Antimykotika. Bei der Gabe von liposomalem Amphotericin B wurden signifikant seltener Nebenwirkungen dokumentiert als bei konventionellem Amphotericin B oder 5-Fluorocytosin. Die Patienten mit der Nebenwirkung „Thrombozytopenie“ verstarben signifikant häufiger. Im Gegensatz zu Literaturangaben konnte keine Signifikanz im Punkt des Geburtsmodus, des Geschlechtes und der Gabe von Steroiden und Antibiotika gezeigt werden. Die Risikofaktoren „parenterale Ernährung“ und „Zentraler Venenkatheter“ erreichten in vorliegender Studie das Signifikanzniveau nicht. Auch scheint die Körpertemperatur am ersten Tag der Pilzinfektion nicht relevant im Hinblick auf die Entwicklung einer sicheren Pilzinfektion zu sein.

Studien zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Verträglichkeit von Antimykotika bei Frühgeborenen werden dringend benötigt.

Schlussfolgerung

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (ELBW) haben das größte Risiko, an einer systemischen Pilzinfektion zu erkranken. Der hohe Anteil von *non-albicans Candida* Spezies muss bei der Auswahl des Antimykotikums berücksichtigt werden. Die bestehenden Unsicherheiten bei der Dosisfindung für Antimykotika bei Frühgeborenen sind ein wichtiger Grund, weitere Studien zur Pharmakokinetik bei diesem Patientenkollektiv durchzuführen.

Prophylaxe, frühzeitige Diagnostik und Therapie stellen die besten Möglichkeiten dar, die Mortalität bei systemischen Pilzinfektionen zu senken. Weitere Studien sind nötig, um den Zusammenhang zwischen Kolonisation und möglicher anschließender Infektion zu klären.

Die extrem kleinen Frühgeborenen mit sicherer Pilzinfektion besitzen ein hohes Mortalitätsrisiko, möglicherweise sollten Konzepte der empirischen Therapie in Anlehnung an die Hämatologie/Onkologie in Erwägung gezogen werden.

VI. Literaturverzeichnis

1. Alteras,I, J Aryeli, 1980, The incidence of *Candida albicans* in the last day of pregnancy and the first days of the new born: Mycopathologia, v. 72, p. 85-87.
2. Baley,JE, 1991, Neonatal candidiasis: the current challenge: Clin.Perinatol., v. 18, p. 263-280.
3. Baley,JE, R M Kliegman, B Boxerbaum, A A Fanaroff, 1986, Fungal colonization in the very low birth weight infant: Pediatrics, v. 78, p. 225-232.
4. Baley,JE, R M Kliegman, A A Fanaroff, 1984a, Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology: Pediatrics, v. 73, p. 144-152.
5. Baley,JE, R M Kliegman, A A Fanaroff, 1984b, Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: therapeutic toxicity: Pediatrics, v. 73, p. 153-157.
6. Baley,JE, C Meyers, R M Kliegman, M R Jacobs, J L Blumer, 1990, Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates: J.Pediatr., v. 116, p. 791-797.
7. Benjamin,DK, Jr., K Ross, R E McKinney, Jr., D K Benjamin, R Auten, R G Fisher, 2000, When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase- negative staphylococcal bacteremia: Pediatrics, v. 106, p. 712-718.
8. Betremieux,P, S Chevrier, G Quindos, D Sullivan, L Polonelli, C Guiguen, 1994, Use of DNA fingerprinting and biotyping methods to study a *Candida albicans* outbreak in a neonatal intensive care unit: Pediatr.Infect.Dis.J., v. 13, p. 899-905.
9. Bryant,K, C Maxfield, G Rabalais, 1999, Renal candidiasis in neonates with candiduria: Pediatr.Infect.Dis.J., v. 18, p. 959-963.

10. Butler, KM, C J Baker, 1988, *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery: *Pediatr.Clin.North Am.*, v. 35, p. 543-563.
11. Butler, KM, M A Rench, C J Baker, 1990, Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 9, p. 51-56.
12. Campbell, JR, E Zaccaria, C J Baker, 2000, Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study: *Pediatrics*, v. 105, p. 1041-1045.
13. Chang, HC, J J Chang, S H Chan, A H Huang, T L Wu, M C Lin, T C Chang, 2001, Evaluation of Etest for direct antifungal susceptibility testing of yeasts in positive blood cultures: *J.Clin.Microbiol.*, v. 39, p. 1328-1333.
14. Chapman, RL, R G Faix, 2000, Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 19, p. 822-827.
15. Chiou, CC, A H Groll, C E Gonzalez, D Callender, D Venzon, P A Pizzo, L Wood, T J Walsh, 2000, Esophageal candidiasis in pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical manifestations and risk factors: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 19, p. 729-734.
16. Cone, L.A., D. R. Woodard, B. E. Potts, R. G. Byrd, R. M. Alexander, and M. D. Last. An update on the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Associated disorders of the alimentary tract. *Dis.Colon Rectum* 29 (1):60-64, 1986.
17. Daftary, AS, S K Patole, J S Whitehall, 1999, Intracardiac fungal masses in high-risk neonates: clinical observations: *Acta Paediatr.*, v. 88, p. 1009-1013.
18. Darmstadt, GL, J G Dinulos, Z Miller, 2000, Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines: *Pediatrics*, v. 105, p. 438-444.

19. Douglas,LJ, 1985, Adhesion of pathogenic *Candida* species to host surfaces: Microbiol.Sci., v. 2, p. 243-247.
20. Dr. Tschentscher. LABORFÜHRER: Hämatologische Spezialanalytik.
http://www.uke.uni-hamburg.de/kliniken/medizinische_klinik/chemie/laborseiten/laborhaem.de.html . 2002. Universitätsklinik Hamburg - Eppendorf. 23-10-2002. Ref Type: Electronic Citation
21. Dyke, M. P. and K. Ott. Severe thrombocytopenia in extremely low birthweight infants with systemic candidiasis. *J.Paediatr.Child Health* 29 (4):298-301, 1993.
22. el Mohandes,AE, L Johnson-Robbins, J F Keiser, S J Simmens, M V Aure, 1994, Incidence of *Candida parapsilosis* colonization in an intensive care nursery population and its association with invasive fungal disease: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 13, p. 520-524.
23. Evans,NJ, N Rutter, 1986, Development of the epidermis in the newborn: *Biol.Neonate*, v. 49, p. 74-80.
24. Evdoridou,J, E Roilides, E Bibashi, G Kremenopoulos, 1997, Multifocal osteoarthritis due to *Candida albicans* in a neonate: serum level monitoring of liposomal amphotericin B and literature review: *Infection*, v. 25, p. 112-116.
25. Faix,RG, 1984, Systemic *Candida* infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement: *J.Pediatr.*, v. 105, p. 616-622.
26. Faix,RG, 1992, Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 11, p. 88-93.
27. Faix,RG, D J Finkel, R D Andersen, M K Hostetter, 1995, Genotypic analysis of a cluster of systemic *Candida albicans* infections in a neonatal intensive care unit: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 14, p. 1063-1068.

28. Faix, RG, S M Kovarik, T R Shaw, R V Johnson, 1989, Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (less than 1,500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study: *Pediatrics*, v. 83, p. 101-107.
29. Fernandez, M, E H Moylett, D E Noyola, C J Baker, 2000, *Candidal* meningitis in neonates: a 10-year review: *Clin.Infect.Dis.*, v. 31, p. 458-463.
30. Filler, SG, B O Ibe, P M Lockett, J U Raj, J E Edwards, Jr., 1991, *Candida albicans* stimulates endothelial cell eicosanoid production: *J.Infect.Dis.*, v. 164, p. 928-935.
31. Finkelstein, R, G Reinhertz, N Hashman, D Merzbach, 1993, Outbreak of *Candida tropicalis* fungemia in a neonatal intensive care unit: *Infect.Control Hosp.Epidemiol.*, v. 14, p. 587-590.
32. Friedman, S, S E Richardson, S E Jacobs, K O'Brien, 2000, Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 19, p. 499-504.
33. Gaynes, RP, J R Edwards, W R Jarvis, D H Culver, J S Tolson, W J Martone, 1996, Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System: *Pediatrics*, v. 98, p. 357-361.
34. Groll, AH, 2001, Drug therapy in paediatric patients: *Lancet*, v. 357, p. 719.
35. Groll, AH, G Jaeger, A Allendorf, G Herrmann, R Schloesser, L von, V, 1998, Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life: *Clin.Infect.Dis.*, v. 27, p. 437-452.
36. Groll, AH, M Kurz, W Schneider, V Witt, H Schmidt, M Schneider, D Schwabe, 1999, Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer

- centre. Epidemiology, management and long-term survival: *Mycoses*, v. 42, p. 431-442.
37. Groll,AH, F M Muller, S C Piscitelli, T J Walsh, 1998, Lipid formulations of amphotericin B: clinical perspectives for the management of invasive fungal infections in children with cancer: *Klin.Padiatr.*, v. 210, p. 264-273.
 38. Hahn,N, K Blaschke, R Ulbrich, 1973, [Treatment of *Candida* infections with Miconazol (author's transl)]: *Med.Klin.*, v. 68, p. 1657-1658.
 39. Hari,P, A Srivastava, A K Gupta, R N Srivastava, 1997, Neonatal renal failure due to obstructive candidal bezoars: *Pediatr.Nephrol.*, v. 11, p. 497-498.
 40. Harms,K, E Herting, J H Schiffmann, C P Speer, 1992, [*Candida* infections in premature infants weighing less than 1,500 g. Mucocutaneous colonization and incidence of systemic infections]: *Monatsschr.Kinderheilkd.*, v. 140, p. 633-638.
 41. Herruzo-Cabrera,R, C De Lope, M Fernandez-Arjona, J Rey-Calero, 1995, Risk factors of infection and digestive tract colonization by *Candida* spp. in a neonatal intensive care unit: *Eur.J.Epidemiol.*, v. 11, p. 291-295.
 42. Hoesley,C, Dismukes W.E., 2002, New Antifungal Agents: Emphasis on Lipid Formulations of Amphotericin B. Volume II[2].
Ref Type: Generic
 43. Hostetter,MK, 1996, New insights into candidal infections: *Adv.Pediatr.*, v. 43, p. 209-230.
 44. Huang,YC, H T Kao, T Y Lin, A J Kuo, 2001, Antifungal susceptibility testing and the correlation with clinical outcome in neonatal candidemia: *Am.J.Perinatol.*, v. 18, p. 141-146.
 45. Huang,YC, C C Li, T Y Lin, R I Lien, Y H Chou, J L Wu, C Hsueh, 1998, Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 17, p. 819-822.

46. Huang, YC, T Y Lin, H S Leu, H L Peng, J H Wu, H Y Chang, 1999, Outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis: *Infection*, v. 27, p. 97-102.
47. Huang, YC, T Y Lin, R I Lien, Y H Chou, C Y Kuo, P H Yang, W S Hsieh, 2000, Fluconazole therapy in neonatal candidemia: *Am.J.Perinatol.*, v. 17, p. 411-415.
48. Huang, YC, T Y Lin, H L Peng, J H Wu, H Y Chang, H S Leu, 1998, Outbreak of *Candida albicans* fungaemia in a neonatal intensive care unit: *Scand.J.Infect.Dis.*, v. 30, p. 137-142.
49. Huttova, M, I Hartmanova, K Kralinsky, J Filka, J Uher, J Kurak, S Krizan, V Krcmery, Jr., 1998, *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 17, p. 1012-1015.
50. Huttova, M, K Kralinsky, J Horn, I Marinova, K Iligova, J Fric, S Spanik, J Filka, J Uher, J Kurak, V Krcmery, Jr., 1998, Prospective study of nosocomial fungal meningitis in children--report of 10 cases: *Scand.J.Infect.Dis.*, v. 30, p. 485-487.
51. Johnson, DE, T R Thompson, T P Green, P Ferrieri, 1984, Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (less than 1,500 grams): *Pediatrics*, v. 73, p. 138-143.
52. Juster-Reicher, A, E Leibovitz, N Linder, M Amitay, O Flidel-Rimon, S Even-Tov, B Mogilner, A Barzilai, 2000, Liposomal amphotericin B (AmBisome®) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants: *Infection*, v. 28, p. 223-226.
53. Karlowicz, MG, P J Giannone, J Pestian, A L Morrow, J Shults, 2000, Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (≤ 1000 g) neonates?: *Pediatrics*, v. 105, p. 1036-1040.

54. Karlowicz, MG, L N Hashimoto, R E Kelly, Jr., E S Buescher, 2000, Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates?: *Pediatrics*, v. 106, p. E63.
55. Kaufman, D, R Boyle, K C Hazen, J T Patrie, M Robinson, L G Donowitz, 2001, Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants: *N.Engl.J.Med.*, v. 345, p. 1660-1666.
56. Khatib, R, M C Thirumoorthi, K M Riederer, L Sturm, L A Oney, J Baran, Jr., 1998, Clustering of *Candida* infections in the neonatal intensive care unit: concurrent emergence of multiple strains simulating intermittent outbreaks: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 17, p. 130-134.
57. Khoory, BJ, L Vito, A Dall'Agnola, V Fanos, 1999, *Candida* infections in newborns: a review: *J.Chemother.*, v. 11, p. 367-378.
58. Kirsh, R, R Goldstein, J Tarloff, D Parris, J Hook, N Hanna, P Bugelski, G Poste, 1988, An emulsion formulation of amphotericin B improves the therapeutic index when treating systemic murine candidiasis: *J.Infect.Dis.*, v. 158, p. 1065-1070.
59. Kossoff, EH, E S Buescher, M G Karlowicz, 1998, Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 17, p. 504-508.
60. Kovacicova, G, Y Krupova, M Lovaszova, A Roidova, J Trupl, A Liskova, J Hanzen, P Milosovic, M Lamosova, L Macekova, Z Szovenyiova, A Purgelova, T Obertik, J Bille, V Krcmery, 2000, Antifungal susceptibility of 262 bloodstream yeast isolates from a mixed cancer and non-cancer patient population: is there a correlation between in-vitro resistance to fluconazole and the outcome of fungemia?: *J.Infect.Chemother.*, v. 6, p. 216-221.
61. Kujath, P, G H Willital, 1998, *Mykosen in der operativen Medizin*, Stuttgart, New York, p. 100-106.

62. Lackner,H, W Schwinger, C Urban, W Muller, E Ritschel, F Reiterer, M Kuttinig-Haim, B Urlesberger, C Hauer, 1992, Liposomal amphotericin-B (AmBisome®) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight: *Pediatrics*, v. 89, p. 1259-1261.
63. Lee,BE, P Y Cheung, J L Robinson, C Evanochko, C M Robertson, 1998, Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, < 1,250 g) with candidemia or candidal meningitis: *Clin.Infect.Dis.*, v. 27, p. 559-565.
64. Leibovitz,E. 7th Congress of the European Confederation of Medical Mycoloy-ECMM. 44, 40-41. 2001.
Ref Type: Conference Proceeding
65. Leibovitz,E, O Flidel-Rimon, A Juster-Reicher, M Amitay, A Miskin, Y Barak, B Mogilner, 1997, Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four-year retrospective study (1989-1992): *Isr.J.Med.Sci.*, v. 33, p. 734-738.
66. Leibovitz,E, A Iuster-Reicher, M Amitai, B Mogilner, 1992, Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous catheters in neonates: a 9-year experience: *Clin.Infect.Dis.*, v. 14, p. 485-491.
67. Lejbkowicz,F, Barzilai M., Kudinsky R., Predescu S. 7th Congress of the European Confederation of Medical Mycoloy-ECMM. 44, 41. 2001.
Ref Type: Conference Proceeding
68. Makhoul,IR, P Sujov, T Smolkin, A Lusky, B Reichman, 2002, Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late- onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey: *Pediatrics*, v. 109, p. 34-39.
69. Mazor,M, W Chaim, E S Shinwell, M Glezerman, 1993, Asymptomatic amniotic fluid invasion with *Candida albicans* in preterm premature rupture of membranes. Implications for obstetric and neonatal management: *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, v. 72, p. 52-54.

70. McClenny, N. B. , H. Fei, E. J. Baron, A. C. Gales, A. Houston, R. J. Hollis, and M. A. Pfaller. Change in colony morphology of *Candida lusitanae* in association with development of amphotericin B resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (5):1325-1328, 2002.
71. McDonnell, M, D Isaacs, 1995, Neonatal systemic candidiasis: *J. Paediatr. Child Health*, v. 31, p. 490-492.
72. McIntosh, N., C. Kempson, and R. M. Tyler. Blood counts in extremely low birthweight infants. *Arch. Dis. Child* 63 (1):74-76, 1988.
73. Melville, C, S Kempley, J Graham, C L Berry, 1996, Early onset systemic *Candida* infection in extremely preterm neonates: *Eur. J. Pediatr.*, v. 155, p. 904-906.
74. Moro, ML, C Maffei, E Manso, G Morace, L Polonelli, F Biavasco, 1990, Nosocomial outbreak of systemic candidosis associated with parenteral nutrition: *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, v. 11, p. 27-35.
75. Müller, F.M.C., Elstner, S., Schloesser, R.L., Groll, A.H., Roos, R. (2001) Systemic fungal infections in German neonatal intensive care units (NICUs) – ESPED survey. 7th Congress of the European Confederation of Medical Mycology, 16.-19.06.01 Rhodes, Greece. *Mycoses* (2001) Vol. 44, Suppl. 1, 52.
76. Muller, FM, A H Groll, T J Walsh, 1999, Current approaches to diagnosis and treatment of fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus: *Eur. J. Pediatr.*, v. 158, p. 187-199.
77. Muller, FM, J Morschhauser, G Kohler, T A Oelschlaeger, W Ziebuhr, J Hacker, 1999, [Adherence and invasion—two pathogenicity factors in bacterial and fungal pathogens]: *Mycoses*, v. 42 Suppl 1, p. 39-42.
78. Muller, FM, M Weig, J Peter, T J Walsh, 2000, Azole cross-resistance to ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole in clinical *Candida*

- albicans* isolates from HIV-infected children with oropharyngeal candidosis: J.Antimicrob.Chemother., v. 46, p. 338-340.
79. Mullett,MD, E F Cook, R Gallagher, 1998, Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit: J.Perinatol., v. 18, p. 112-115.
 80. Ng,PC, C H Lee, T F Fok, K Chui, W Wong, K L Cheung, K W So, 2000, Central nervous system candidiasis in preterm infants: limited value of biochemical markers for diagnosis: J.Paediatr.Child Health, v. 36, p. 509-510.
 81. Papouli,M, E Roilides, E Bibashi, A Andreou, 1996, Primary cutaneous aspergillosis in neonates: case report and review: Clin.Infect.Dis., v. 22, p. 1102-1104.
 82. Patel,R, 2000, Amphotericin B colloidal dispersion: Expert.Opin.Pharmacother., v. 1, p. 475-488.
 83. Pereira,S, B Radotra, B J Pereira, S C Singhi, 1989, Disseminated neonatal aspergillosis: Indian Pediatr., v. 26, p. 584-587.
 84. Phillips,JR, M G Karlowicz, 1997, Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit: Pediatr.Infect.Dis.J., v. 16, p. 190-194.
 85. Polak,A, 1979, Pharmacokinetics of amphotericin B and flucytosine: Postgrad.Med.J., v. 55, p. 667-670.
 86. Rabalais,GP, T D Samiec, K K Bryant, J J Lewis, 1996, Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit: Pediatr.Infect.Dis.J., v. 15, p. 348-352.
 87. Rangel-Frausto,MS, T Wiblin, H M Blumberg, L Saiman, J Patterson, M Rinaldi, M Pfaller, J E Edwards, Jr., W Jarvis, J Dawson, R P Wenzel, 1999, 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., v. 29, p. 253-258.

88. Ray, TL, K D Wuepper, 1976, Experimental cutaneous candidiasis in rodents: J.Invest Dermatol., v. 66, p. 29-33.
89. Raymond, J, Y Aujard, 2000, Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group: Infect.Control Hosp.Epidemiol., v. 21, p. 260-263.
90. Reagan, DR, M A Pfaller, R J Hollis, R P Wenzel, 1995, Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: Diagn.Microbiol.Infect.Dis., v. 21, p. 191-194.
91. Reagan, DR, M A Pfaller, R J Hollis, R P Wenzel, 1995, Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: Diagn.Microbiol.Infect.Dis., v. 21, p. 191-194.
92. Reef, SE, B A Lasker, D S Butcher, M M McNeil, R Pruitt, H Keyserling, W R Jarvis, 1998, Nonperinatal nosocomial transmission of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: prospective study: J.Clin.Microbiol., v. 36, p. 1255-1259.
93. Reich, JD, K Huddleston, D Jorgensen, F E Berkowitz, 1997, Neonatal *Torulopsis glabrata* fungemia: South.Med.J., v. 90, p. 246-248.
94. Rhine, WD, A M Arvin, D K Stevenson, 1986, Neonatal aspergillosis. A case report and review of the literature: Clin.Pediatr.(Phila), v. 25, p. 400-403.
95. Ronnestad, A, T G Abrahamsen, P Gaustad, P H Finne, 1998, Blood culture isolates during 6 years in a tertiary neonatal intensive care unit: Scand.J.Infect.Dis., v. 30, p. 245-251.
96. Rowen, JL. Serious Fungal Infections in Neonates and Children. 15[J], 524. 2000. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Ref Type: Conference Proceeding

97. Rowen, JL, J T Atkins, M L Levy, S C Baer, C J Baker, 1995, Invasive fungal dermatitis in the \leq 1000-gram neonate: *Pediatrics*, v. 95, p. 682-687.
98. Rowen, JL, M A Rench, C A Kozinetz, J M Adams, Jr., C J Baker, 1994, Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates: *J. Pediatr.*, v. 124, p. 789-794.
99. Rowen, JL, J M Tate, 1998, Management of neonatal candidiasis. Neonatal Candidiasis Study Group: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 17, p. 1007-1011.
100. Rowen, JL, J M Tate, N Nordoff, L Passarell, M R McGinnis, 1999, *Candida* isolates from neonates: frequency of misidentification and reduced fluconazole susceptibility: *J. Clin. Microbiol.*, v. 37, p. 3735-3737.
101. Ruhnke, M, I Grosch-Worner, A Lischewski, A Neubauer, A Steinmuller, M Trautmann, J Morschhauser, 1999, Genotypic relatedness of yeast isolates from women infected with human immunodeficiency virus and their children: *Mycoses*, v. 42, p. 385-394.
102. Ruiz-Diez, B, V Martinez, M Alvarez, J L Rodriguez-Tudela, J V Martinez-Suarez, 1997, Molecular tracking of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: long-term colonizations versus catheter-related infections: *J. Clin. Microbiol.*, v. 35, p. 3032-3036.
103. Saiman, L, 1998, Neonatal Candidiasis: *Clinical Microbiology Newsletter*, v. 20, p. 149-152.
104. Saiman, L, E Ludington, M Pfaller, S Rangel-Frausto, R T Wiblin, J Dawson, H M Blumberg, J E Patterson, M Rinaldi, J E Edwards, R P Wenzel, W Jarvis, 2000, Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 19, p. 319-324.

105. Sanchez,PJ, J D Siegel, J Fishbein, 1991, *Candida* endocarditis: successful medical management in three preterm infants and review of the literature: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 10, p. 239-243.
106. Santos,P, F Hochenfellner, G Castro, S Cordoba, A Casalis, W Vivot, E Ruboglio, L Rodero. Neonatal Candidosis: Nosocomial Transmission of *Candida albicans*. 15[J], 355. 2000. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Ref Type: Conference Proceeding
107. Sastre,JL, C Cotallo, F Colomer, H Waskin. Invasive Neonatal Candidosis in Spain. 15[J], 383. 2000. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Ref Type: Conference Proceeding
108. Saxen,H, K Hoppu, M Pohjavuori, 1993, Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life: *Clin.Pharmacol.Ther.*, v. 54, p. 269-277.
109. Saxen,H, M Virtanen, P Carlson, K Hoppu, M Pohjavuori, M Vaara, J Vuopio-Varkila, H Peltola, 1995, Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 14, p. 776-781.
110. Scarcella,A, M B Pasquariello, B Giugliano, M Vendemmia, A de Lucia, 1998, Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 17, p. 146-148.
111. Schwartz,DA, M Jacquette, H S Chawla, 1988, Disseminated neonatal aspergillosis: report of a fatal case and analysis of risk factors: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 7, p. 349-353.
112. Schwarze,R, A Penk, L Pittrow, 2000, Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants: *Eur.J.Med.Res.*, v. 5, p. 203-208.

113. Schwesinger,G, 1999, [Disseminated candidiasis in premature twins. Case report]: *Mycoses*, v. 42 Suppl 1, p. 60-62.
114. Shattuck,KE, C K Cochran, R J Zabransky, L Pasarell, J C Davis, M H Malloy, 1996, Colonization and infection associated with *Malassezia* and *Candida* species in a neonatal unit: *J.Hosp.Infect.*, v. 34, p. 123-129.
115. Sherertz,RJ, K S Gledhill, K D Hampton, M A Pfaller, L B Givner, J S Abramson, R G Dillard, 1992, Outbreak of *Candida* bloodstream infections associated with retrograde medication administration in a neonatal intensive care unit: *J.Pediatr.*, v. 120, p. 455-461.
116. Shian,WJ, C S Chi, T M Wang, 1993, Neonatal *Candida albicans* meningitis: report of one case: *Zhonghua Min Guo.Xiao.Er.Ke.Yi.Xue.Hui.Za Zhi.*, v. 34, p. 22-26.
117. Smith,H, P Congdon, 1985, Neonatal systemic candidiasis: *Arch.Dis.Child*, v. 60, p. 365-369.
118. Solomon,SL, H Alexander, J W Eley, R L Anderson, H C Goodpasture, S Smart, R M Furman, W J Martone, 1986, Nosocomial fungemia in neonates associated with intravascular pressure- monitoring devices: *Pediatr.Infect.Dis.*, v. 5, p. 680-685.
119. Solomon,SL, R F Khabbaz, R H Parker, R L Anderson, M A Geraghty, R M Furman, W J Martone, 1984, An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition: *J.Infect.Dis.*, v. 149, p. 98-102.
120. Stoll,BJ, T Gordon, S B Korones, S Shankaran, J E Tyson, C R Bauer, A A Fanaroff, J A Lemons, E F Donovan, W Oh, D K Stevenson, R A Ehrenkranz, L A Papile, J Verter, L L Wright, 1996, Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: *J.Pediatr.*, v. 129, p. 63-71.

121. Sullivan,DJ, T J Westerneng, K A Haynes, D E Bennett, D C Coleman, 1995, *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals: Microbiology, v. 141 (Pt 7), p. 1507-1521.
122. Tollemar,J, L Klingspor, O Ringden, 2001, Liposomal amphotericin B (AmBisome®) for fungal infections in immunocompromised adults and children: Clin.Microbiol.Infect., v. 7 Suppl 2, p. 68-79.
123. Tortorano A.M., Peman J., Klingspor L., Bernhardt H., Kibbler C., Faure O., Biraghi E., Canton E., Zimmermann K., Ainscough S., Grillot R. 7th Congress of the European Confederation of Medical Mycoloy-ECMM. 44, 76. 2001.
Ref Type: Conference Proceeding
124. van den Anker,JN, 1992, Treatment of neonatal *Candida albicans* septicemia with itraconazole: Pediatr.Infect.Dis.J., v. 11, p. 684-685.
125. van den Anker,JN, 1997, Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis: Eur.J.Pediatr., v. 156, p. 666.
126. van den Anker,JN, N M van Popele, P J Sauer, 1995, Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis: Antimicrob.Agents Chemother., v. 39, p. 1391-1397.
127. Vaudry,WL, A J Tierney, W M Wenman, 1988, Investigation of a cluster of systemic *Candida albicans* infections in a neonatal intensive care unit: J.Infect.Dis., v. 158, p. 1375-1379.
128. Vazquez,JA, D Boikov, S G Boikov, A S Dajani, 1997, Use of electrophoretic karyotyping in the evaluation of *Candida* infections in a neonatal intensive-care unit: Infect.Control Hosp.Epidemiol., v. 18, p. 32-37.
129. Verweij,PE, A Voss, J P Donnelly, B E de Pauw, J F Meis, 1997, Wooden sticks as the source of a pseudoepidemic of infection with *Rhizopus*

- microsporus var. rhizopodiformis among immunocompromised patients:
J.Clin.Microbiol., v. 35, p. 2422-2423.
130. von Kries, Göbel. ESPED. 2001. ESPED.
Ref Type: Generic
131. Voss,A, R J Hollis, M A Pfaller, R P Wenzel, B N Doebbeling, 1994,
Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic
patients: J.Clin.Microbiol., v. 32, p. 975-980.
132. Walsh,TJ, C Gonzalez, C A Lyman, S J Chanock, P A Pizzo, 1996, Invasive
fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment:
Adv.Pediatr.Infect.Dis., v. 11, p. 187-290.
133. Walsh,TJ, C Gonzalez, E Roilides, B U Mueller, N Ali, L L Lewis, T O
Whitcomb, D J Marshall, P A Pizzo, 1995, Fungemia in children infected with
the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging
pathogens, and improved outcome with antifungal therapy: Clin.Infect.Dis., v.
20, p. 900-906.
134. Walsh,TJ, G M Hutchins, 1980, Postoperative *Candida* infections of the heart
in children: clinicopathologic study of a continuing problem of diagnosis and
therapy: J.Pediatr.Surg., v. 15, p. 325-331.
135. Ward,RM, F R Sattler, A S Dalton, Jr., 1983, Assessment of antifungal
therapy in an 800-gram infant with candidal arthritis and osteomyelitis:
Pediatrics, v. 72, p. 234-238.
136. Warris,A, B A Semmekrot, A Voss, 2001, Candidal and bacterial bloodstream
infections in premature neonates: a case-control study: Med.Mycol., v. 39, p.
75-79.
137. Weems,JJ, Jr., M E Chamberland, J Ward, M Willy, A A Padhye, S L
Solomon, 1987, *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral

- nutrition and contaminated blood pressure transducers: *J.Clin.Microbiol.*, v. 25, p. 1029-1032.
138. Weese-Mayer,DE, D W Fondriest, R T Brouillette, S T Shulman, 1987, Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 6, p. 190-196.
139. Welbel,SF, M M McNeil, R J Kuykendall, T J Lott, A Pramanik, R Silberman, A D Oberle, L A Bland, S Agüero, M Arduino, S Crow, W R Jarvis, 1996, *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiologic and laboratory confirmation of a common source outbreak: *Pediatr.Infect.Dis.J.*, v. 15, p. 998-1002.
140. Xanthou,M, E Valassi-Adam, E Kintsonidou, N Matsaniotis, 1975, Phagocytosis and killing ability of *Candida albicans* by blood leucocytes of healthy term and preterm babies: *Arch.Dis.Child*, v. 50, p. 72-75.
141. Yoon, S. A. , J. A. Vazquez, P. E. Steffan, J. D. Sobel, and R. A. Akins. High-frequency, in vitro reversible switching of *Candida lusitanae* clinical isolates from amphotericin B susceptibility to resistance. *Antimicrob.Agents Chemother.* 43 (4):836-845, 1999.
142. Yoss,BS, R L Sautter, H J Brenker, 1997, *Trichosporon beigeli*, a new neonatal pathogen: *Am.J.Perinatol.*, v. 14, p. 113-117.

Daten zur Pilzinfektion

Klinische Symptomatik am Tag der Diagnosestellung:

Temperatur:	maximal:	_____ °C rektal	
	minimal:	_____ °C rektal	
Zentralisation	<input type="radio"/>		Blutdruck: _____
Tachykardie	<input type="radio"/>		max. Herzfrequenz: _____ /min
Katecholaminbedarf	<input type="radio"/>		Dosis: _____
Gehäufte Apnoen	<input type="radio"/>		
Intubationsbedarf	<input type="radio"/>		
Zunehmende Ateminsuffizienz	<input type="radio"/>		Symptomatik: _____
Petechien	<input type="radio"/>		
Augenhintergrund gemacht	<input type="radio"/>		Ergebnis: _____
Sonstige: _____			

Bildgebende Verfahren durchgeführt: nein ja

<i>Organbefall</i>	wahrscheinlich	gesichert	durch:
Lunge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Niere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Skelett/Gelenke	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Leber	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
ZNS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____

Labordaten:

Leukozyten:	max.	_____ /nl oder mm ³	min.	_____ /nl oder mm ³
I/T (unreife/gesamt):	max.	_____ /nl oder mm ³	Crp max.	_____ /nl oder mm ³
Thrombozyten	min.	_____ /nl oder mm ³		
Liquorbefunde:	Glucose:	_____ mg/dl	Eiweiß:	_____ mg/dl
	Zellzahl:	_____ /nl	Erythroz.:	_____ /nl

Pilznachweise:

Welcher Pilz wurde isoliert? _____

Resistenztestung durchgeführt?	nein <input type="radio"/>	ja <input type="radio"/>		AmphoB	FLU	5-FC
			Ergebnis: empf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			res.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Wo wurde Pilz isoliert?	Kontrollkultur gemacht?	Pilzfrei nach wieviel Tagen?	Kommentar
Blutkultur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	_____
Liquor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	_____
Urin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	_____
Katheter (ZVK)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	wann entfernt? _____
Trachealsekret	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	_____
Rachensekret	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	_____
Wunddrainage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____	_____
<i>Antigentest durchgeführt?</i>	nein <input type="radio"/>	ja <input type="radio"/>	Ergebnis: _____	

Im Rahmen einer ESPED-Umfrage sollen für die kommenden 2 Jahre systemische Infektionen durch Pilze bei Früh- und Neugeborenen erfasst werden

Hintergrund: Systemische Pilzinfektionen sind bei Früh- und Neugeborenen selten, verlaufen meist schwer und sind mit einer hohen Letalität bzw. späteren Morbidität belastet. Entsprechend gibt es keinerlei prospektive oder gar randomisierte Studien zur Diagnostik oder Therapie dieser Erkrankungen. Bei der geringen Inzidenz dieser Komplikationen dürfte dies methodisch auch kaum möglich sein. Durch eine bundesweite Erhebung dieser seltenen Fälle im Rahmen einer ESPED-Umfrage soll eine Basis für eine evtl. mögliche Konsensus-Entscheidung zur Therapie sowie die Basis für zukünftige randomisierte Studien geschaffen werden

Die Diagnose der Pilzinfektionen ist problematisch, da einerseits gesicherte Organmykosen mit negativer Blutkultur einhergehen können und andererseits serologische Methoden (Antigen- oder Antikörpernachweise) gerade bei Neugeborenen unzuverlässig sind. Erreger sind in weit überwiegender Zahl Candida spezie, allen voran Candida albicans. Seltener sind Aspergillus spp. - Infektionen.

Therapeutisch bestehen große Unklarheiten. Traditionell eingesetzt und effektiv ist Amphotericin B zumeist in Kombination mit 5-Fluorocytosin (Ancotil ®). Für Neugeboreneninfektionen durch Pilze gibt es aber keine Dosis-Findungsuntersuchungen. Es gibt auch keine vergleichenden Daten der verschiedenen heute verfügbaren Amphotericin-B-Zubereitungen (konventionell kolloidal-dispergiertes, liposomales Amphotericin B oder als in Fettemulsionen gelöstes Amphotericin B). Amphotericin B in Fettemulsion ist zudem eine nicht evaluierte Darreichungsform. Es ist derzeit nicht geklärt, welche Rolle 5-Fluorocytosin bzw. Fluconazol bei der Therapie systemischer neonataler Infektionen spielen.

Durch die Erhebung dieser Krankheitsbilder in der Bundesrepublik kann erhofft werden, Trends zur Lösung dieser Fragen zu erkennen, die Basis späterer vergleichender prospektiver Untersuchungen sein könnten. Wir hoffen auf rege Mitarbeit!

Rückfragen wären zu richten an:

Prof. Dr. med. Reinhard Roos,
Städt. Krankenhaus München-
Harlaching. Akademisches
Lehrkrankenhaus der LMU
Sanatoriumsplatz 2,
81545 München

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank-Michael Müller für die freundliche Überlassung des Themas, die sehr gute Zusammenarbeit sowie die wertvolle Förderung und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Roos für die Leitung und Koordination der Studie sowie der guten Zusammenarbeit,

Herrn Prof. Dr. med. Henning Hamm für die Übernahme des Koreferates,

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Eckhardt Liebscher für die Überprüfung der statistischen Berechnungen,

Herrn Dr. med. dent. Alexander Hassel für die fortlaufende konstruktive Kritik, Infragestellung und wertvollen Diskussionen,

Meinen Eltern, die mir mein Studium sowie diese Arbeit ermöglichten,

sowie allen an vorliegender Studie teilnehmenden Ärzten:

Dr. Adam, Dr. Schreyer, (Kinderklinik Weiden); Dr. Amrain, (Kinderklinik Lörrach); Dr. Barthels, (Univ.-Kinderklinik Erlangen); Dr. Becker, Dr. Pielemeier, (Vestische Kinderklinik Datteln); Dr. Bensch, (Vinzentius KH -Kinderstation- Landau); Dr. Beyersdorff, (Univ.-Kinderklinik Greifswald); Dr. Biskup, (Kinderstation Lukas - KH Neuss); Dr. Bösing, (Bethel KH –Kinderabteilung- Bielefeld); Dr. Borig, (Kinderklinik Koblenz); Dr. Bredahl, (Krankenhaus Bethanien Moers); Dr. Dinger, PD Dr. Böhme, Prof. Dr. Schwarze, (Kinderklinikum C.G. Carus Dresden); Dr. Eisberg, Dr. Vielhaber, (Kinderklinik Lachnerstr. München); Dr. Eßer, (St. Marien-Hospital – Kinderstation - Düren); Dr. Franke, (Stadtkrankenhaus Kinderstation Wolfsburg);

Dr. Garbe, (St. Marien-Hospital Bonn); Dr. Gaßdorf, (Zentralklinikum Suhl); Dr. Genzel-Boroviczeny, Dr. Scheuring, (LMU-Kinderklinikum Großhadern); Dr. Giesen, (Leopoldina KKH Schweinfurt); Dr. Goenz, (Univ.-Kinderklinik Tübingen); Dr. Göschel, (Elisabeth-KKH Oldenburg); Dr. Grimberg, (KH Harlaching München); Dr. Gutsche-Flügge, (AKH Celle); Dr. Hammer, Dr. Jäger, Dr. Kössel, (Kinderklinik Campus Charité Mitte Berlin); Dr. Herbold, (Perinatalzentrum Wuppertal); Dr. Heister, (Klinikum Krefeld); Dr. Herrmann, (Klinikum Deggendorf); Dr. Kaas, Dr. Matthai, (Ludmillenstift –Kinderabteilung- Meppen); Dr. Karsten, (Klinik für Kinderheilkunde Frankfurt/Oder-Markendorf); Dr. Knäbell, (Univ.-Kinderklinik Heidelberg); Dr. Kodsí, Dr. Lenz, (DRK-Kinderklinik Siegen); Dr. Köhler, Dr. Schernickan, (Klinik für Kindermedizin Bremen-Nord); Dr. Krieg, (St. Annastift Ludwigshafen); Dr. Luderich, Dr. Reutershahn, (Kinderklinik Duisburg); Dr. Michna, (Elisabeth-Kinderkrankenhaus Essen); Dr. Mikatsch, Dr. Preißhofen, Dr. Schubarth, Prof. Pohlandt, (Univ.-Kinderklinik Ulm); Dr. Mokoß, (Kinderklinik Oldenburg); Dr. Müller, (Klinik für Kindermedizin Braunschweig); Dr. Münch, (Kinderspital der Univ. München); Dr. Nawracala, Dr. Pohlmahl, (Kinderhospital Osnabrück); Dr. Pauschel, (St. Bernhard KH Hildesheim); Dr. Pfeiderer, (Kreiskrankenhaus –Kinderstation- Lörrach); Dr. Pohl-Koppe, Prof. Dr. Lipowsky, (LMU-Klinikum München); Dr. Ranichi, (Klinikum Bayreuth); Dr. Rech, (Städt. Kliniken – Kinderabteilung - Duisburg); Dr. Reese, PD Dr. Grävingshoff, (Mathias-Spital – Kinderstation- Rheine); Dr. Rosenmüller, Prof. Dr. Bernsau, (Kinderklinik Josefinum Augsburg); Dr. Salgin, (Evang. Kinderklinik Düsseldorf); Dr. Schattenkämper, (Kinderklinik Düren); Dr. Schatz, (Kinderklinik Bamberg); Dr. Schlösser, (Univ.-Kinderklinik Frankfurt/Main); Dr. Schmiedlau, (Evang. Kinderklinik Lippstadt); Dr. Schulze-Baldes, (Kinderklinik Bremerhaven); Dr. Schulze-Everding, (Univ.-Kinderklinik Münster); Dr. Schwanz, (Kinderklinik Villingen-Schwenningen); Dr. Segerer, (Klinik St. Hedwig Regensburg); Dr. Snigula, (Städt. KH München-Harlaching); Dr. Thiel, (Klinikum Wiesbaden); Dr. Toussaint, (Kinderklinik Kemperhof); Dr. Turkot, (Klinikum UckermarkSchwedt/O.);

Dr. Tzoror, (St. Elisabeth Klinik Saarlouis); Dr. Vallo, (Kinderklinik St. Augustin); Dr. Vetter, (Klinikum Rosenheim); Dr. Vierzig, (Univ.-Kinderklinik Köln); Dr. Vogel, (Klinikum Chemnitz); Dr. Wallot, (Univ.-Kinderklinik Essen); Dr. Wenzl, (Kinderklinik Aachen); Dr. Wessler, (Kinderklinik Detmold); Dr. Willeitner, (1. UFK /Neonatologie München);

Priv.-Doz. Dr. Rettwitz-Volk, (Städt. Krankenhaus Friedrichshafen); Priv.-Doz. Dr. Seitz, (Friedrich Ebert KKH Neumünster);

Prof. Dr. Hellwege, (Kinderklinik Eppendorf Hamburg); Prof. Dr. Zepp, (Joh.-Gutenberg-Univ. Mainz)

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

- Geboren 25.03.1976 in Bad Frankenhausen
- Eltern Dr. med. Thomas Elstner, Zahnarzt
Dr. med. Gudrun Elstner, Zahnärztin
- Geschwister Sebastian Elstner, Koch
- Staatsangehörigkeit deutsch
- Konfession ohne
- Familienstand ledig

Ausbildungsdaten

- Sep. 1982 – Jun. 1994 POS Wilhelm Pieck; Umbenennung 1991 in
Gymnasium „Am Lindenberg“ - „gut (2,0)“
- Okt. 1994 – Dez. 1995 Zivildienst bei „Deutsches Rotes Kreuz“ in
Ilmenau
- Apr. 1996 – Feb. 2001 Studium der Zahnmedizin an der Universität
Würzburg
- Mär. 2001 – Jun. 2001 Staatsexamen Zahnmedizin „gut (1,8)“
- Aug. 2001 Approbation als Zahnarzt
- Sep. 2001 – heute ZAiP in Ilmenau, Praxis Dres. Elstner
- Apr. 2002 Studium der Humanmedizin an der Universität
Würzburg
- Mär. 2003 Ärztliche Vorprüfung

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.