

# Candidæmier på Århus Amts hospitaler 1993-2002

Reservelæge Anette Marianne Fedder,  
1. reservelæge Birgitte Mørn & overlæge Jens Kjølseth Møller

Århus Universitetshospital, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

## Resume

**Introduktion:** Candidæmi har været et tiltagende hyppigt fund hos hospitaliserede patienter, især på intensivafdelinger, i både USA og Europa. Formålet med denne opgørelse er at belyse forekomsten af candidæmi hos patienter på sygehusene i Århus Amt over en tiårig periode fra 1993 til 2002. Endvidere undersøgte antibiotikaforbruget som en mulig disponerende faktor for de observerede ændringer i forekomsten af candidæmier.

**Materiale og metoder:** Opgørelsen omfatter bloddyrkninger udført på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA), Århus Universitetshospital (AUH), fra 1993 til og med 2002 samt dyrkninger fra andre normalt sterile områder hos patienter med candidæmi for udvalgte år i perioden. De mikrobiologiske resultater er udtrukket fra KMA's laboratorieinformationssystem MADS. Data vedrørende antibiotikaforbrug på sygehusene i Århus Amt stammer fra AUH's apotek og Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

**Resultater:** I perioden 1993-2002 har andelen af positive bloddyrkninger fra Århus Amts hospitaler været konstant, mens den relative forekomst af positive bloddyrkninger med *Candida* species er steget fra 1,8% til 3,4% og i særlig grad blandt patienter på AUH. I perioden er der i tiltagende omfang blevet påvist vækst af *Candida* species fra udvalgte, normalt sterile områder, ligesom andelen af *Candida* »nonalbicans«-species i forhold til *C. albicans* er steget. Forbruget af antibakterielle midler er steget markant, især hvad angår cefalosporiner og quinoloner, og mest udtalt på intensivafdelinger.

**Konklusion:** Resultaterne i dette studie understøtter formodningen fra tidligere arbejds om en sammenhæng mellem candidæmi og brug af antibakterielle midler og behandling i intensivregi inklusive behandling med diverse fremmedlegemer.

*Candida* species (gærsvampe) har gennem de seneste 20 år været et tiltagende hyppigt fund ved bloddyrkning, specielt hos patienter indlagt på intensivafsnit i USA og Europa [1]. I Danmark er der ligeledes set en stigning i antallet af candidæmier [2].

Gærsvampe er en del af den normale flora i mundhulen, på huden og i fæces. Af den raske befolkning er ca. 25% koloniseret med *Candida albicans*, og ca. 10% med *Candida glabrata* og *Candida tropicalis*. I forbindelse med antibiotikabehandling ses der en kvantitativ øgning af gærsvampe, således at hospitalsindlagte patienter har en bærerfrekvens af *C. albicans* på 35% [3].

Genotypning har vist, at endogen smitte med *Candida* species (fra patientens normalflora) forårsager de fleste invasive *Candida*-infektioner [4].

Mortaliteten i forbindelse med bakterieæmi er i et større dansk materiale beregnet til generelt at være på 25% [5], mens den i forbindelse med candidæmi er ca. på 50% [4, 5]. Candidæmi forlænger i gennemsnit en respiratorbehandling med ti dage, et ophold på intensivafdeling med 11 dage og et hospitalsophold med 30 dage [4].

Risikofaktorer for erhvervelse af infektioner med *Candida* species kan principielt være endogene (patientbetingede) eller eksogene, f.eks. brug af antibiotika og behandling i intensivregi med bl.a. diverse fremmedlegemer såsom katetre og tuber [4, 6].

Formålet med denne opgørelse var at belyse forekomsten af candidæmi hos patienter på sygehusene i Århus Amt over en tiårig periode fra 1993 til 2002. Endvidere ønskede vi at undersøge, om de observerede ændringer i forekomsten af candidæmier afspejlede antibiotikaforbruget.

## Materiale og metoder

Den mikrobiologiske opgørelse er udformet som et retrospektivt deskriptivt studie baseret på data udtrukket fra Klinisk Mikrobiologisk Afdeling (KMA)'s laboratorieinformationssystem MADS. Parallelt er der foretaget en retrospektiv deskriptiv undersøgelse af antibiotikaforbruget på Århus Universitetshospital (AUH), som består af Århus Sygehus (det daværende Århus Kommunehospital og Århus Amtssygehus) og Skejby Sygehus.

Undersøgelsen omfattede bloddyrkninger fra Århus Amts hospitaler udført på KMA, AUH, fra den 1. januar 1993 til og med den 31. december 2002. Dyrkning fra centrale venøse katetre, bronkial lavage-væsker og kateterurin er medtaget for udvalgte år (1993, 1997 og 2002).

Bloddyrkning omfatter generelt en aerob og en anaerob kolbe, alternativt en enkelt »pæd-kolbe« (aerob børnekolbe). Der er anvendt standardkolber, som i almindelighed understøtter vækst af både bakterier og svampe, men ikke er særlig optimeret med henblik på at fremme vækst af gærsvampe. I hele perioden er der anvendt det samme bloddyrknings-system (BacT/Alert fra Organon Teknika, Belgien, nu bio-Mérieux, Frankrig). Bloddyrkningskolberne inkuberedes, indtil der registreredes vækst, dog maksimalt i 5,6 døgn. Var der på dette tidspunkt ikke vækst, blev prøven afsluttet som værende negativ. Hvis der blev observeret gærceller ved mikroskopi, blev der foretaget udsåning på en Sabouraud-plade mhp. selektiv vækst af svampe og på en særlig *Candida*-plade (BBLCHROMagarCandida medium fra Becton Dickinson) mhp. differentiering mellem *C. albicans*- og *Candida* »nonalbicans«-species. I nogle tilfælde erkendtes gærsvampe først i forbindelse med vækst på en resistensplade med antibiotika rettet mod bakterier.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

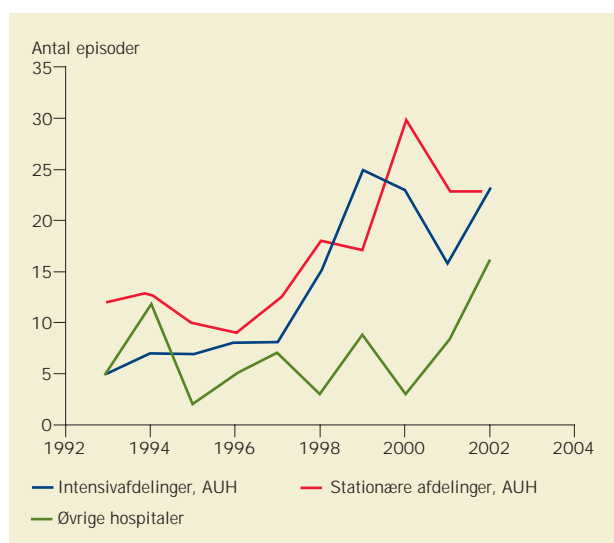
En ny episode med candidæmi blev defineret som, at patienten i en bloddyrkning havde vækst af en ny eller den samme *Candida*-species senere end tre uger efter sidste positive bloddyrkning med *Candida*.

Mikrobiologisk undersøgelse af centrale venøse katetre, bronkial lavage-væsker og kateterurin er foregået ved konventionel dyrkning på almindelige bakteriologiske substrater og foretaget uændret gennem undersøgelsesperioden. Forekomst af *Candida*-species andre steder end i blodet er medtaget fra seks uger før til seks uger efter påvist candidæmi. Disse fund er opgjort for årene 1993, 1997 og 2002.

Oplysninger om antibiotikaforbrug er indhentet fra Sygehusapoteket på AUH og fra Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [7]. Forbruget af antimikrobielle midler er udtrykt som definerede døgn doser (DDD), hvor en DDD er defineret som den gennemsnitlige døgn dosis som en voksen person skal have for hovedanvendelsen af det pågældende antibiotikum. Oplysninger om indlæggelser og sengedage for sygehusene i Århus Amt er hentet fra Århus Amts hjemmeside [8].

### Resultater

I perioden fra 1993 til 2002 er antallet af bloddyrninger pr. år fra sygehusene i Århus Amt (antal kolbesæt) steget med 30%, fra 24.358 til 31.776. I samme periode er antallet af indlæggelser på de somatiske sygehuse steget med 17%, fra 121.356 til 141.705. Det har ikke været muligt at fremskaffe indlæggelsesdata for intensivafdelinger. Der er uændret gennem perioden konstateret vækst af mikroorganismer (bakterier eller *Candida*) i 12-13% af bloddyrningerne. Samlet er der fra 1993 til 2002 registreret 896 positive bloddyrninger med fund af *Candida* species fordelt på 366 patienter. Det mediane antal positive bloddyrninger med *Candida* hos patienter med can-



Figur 1. Fordelingen i perioden 1993-2002 af candidæmiepisoder på hospitalerne i Århus Amt. AUH: Århus Universitetshospital.

Tabel 1. Forekomsten af *Candida* species fra normalt sterile områder hos patienter med candidæmi.

	1993 (n=20) %	1997 (n=35) %	2002 (n=59) %
Centrale venøse katetre . . . . .	15	29	32
Bronkial lavage-væsker . . . . .	5	14	34
Kateterurin . . . . .	25	17	41

didæmi er pr. år 1-2 (spændvidde 1-14). Det mediane antal episoder pr. patient er ligeledes konstant og andrager 1 (spændvidde 1-2).

Andelen af »non albicans«-*Candida*-species i forhold til *C. albicans* er steget. I 1993 havde 95% af patienter med candidæmi *C. albicans* i blodet, mens der i 2002 kun var tale om *C. albicans* hos 73%.

I **Figur 1** ses udviklingen i antallet af candidæmiepisoder på hhv. stationære og intensivafdelinger på AUH og på de øvrige hospitaler i Århus Amt. Det ses, at både det absolutte antal episoder og stigningstakten fra 1993 til 2002 er identisk for intensivafdelinger og stationære afdelinger på AUH. Med det langt lavere årlige antal indlagte patienter på intensivafdelingerne betyder det, at den relative forekomst af candidæmier blandt patienter med positiv bloddyrkning er ca. seks gange højere på intensivafdelinger end på de stationære afdelinger (17% versus 3% i 2002). Forekomsten af episoder med candidæmi på amtets øvrige sygehuse synes derimod først at stige ved undersøgelsesperiodens afslutning.

Af **Tabel 1** fremgår det, at der hos patienter med candidæmi ligeledes fra 1993 til 2002 i stigende omfang kan påvises *Candida*-species fra andre prøvetagningssteder (normalt sterile områder). **Figur 2** og **Figur 3** viser forbruget af antibiotika og antimykotika på AUH for årene 1993, 1997 og 2002. Generelt blev forbruget af antibiotika fra 1993 til 2002 på intensivafdelingerne mere end fordoblet (fra 11.350 DDD til 25.724 DDD), og på de øvrige afdelinger blev det halvdelen gang større (fra 130.493 DDD til 196.428 DDD). Særligt steg anvendelsen af cefalosporiner og quinoloner på intensivafdelingerne, henholdsvis ca. tre gange og 30 gange. Forbruget på amtets øvrige sygehuse var totalt set af samme størrelsesorden som forbruget på AUH's stationære afdelinger, således var der ifølge Lægemiddelstyrelsens opgørelser for 2002 et gennemsnitligt forbrug af antibakterielle midler omregnet til DDD pr. 100 sengedage på henholdsvis 49 (øvrige sygehuse) og 54 (AUH). Der var dog en tendens til, at man på AUH brugte relativt mere af de bredspektrede antibiotika, end man gjorde på de øvrige sygehuse i amtet.

På AUH steg forbruget af antimykotika i undersøgelsesperioden. For intensivafdelingerne steg forbruget af fluconazol ca. ti gange og af amfotericin B ca. 30 gange. For de stationære afdelinger steg forbruget hhv. ca. 50 og fem gange.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

## Diskussion

Den retrospektive opgørelse af bloddyrkningsfund hos hospitalspatienter i Århus Amt har vist en jævn stigning af candidæmier med en fordobling af andelen af positive bloddyrkningsfund med *Candida* species i den tiårige undersøgelsesperiode. Dette dækker over en parallel stigning og tæt på det nominelt samme antal candidæmier på intensivafdelinger og stationære afdelinger på AUH. Derimod indtræder der en stigning på de øvrige sygehusafdelinger i amtet sent i perioden.

Fordoblingen i antallet af positive bloddyrkningsfund med *Candida* species repræsenterer mere end en tredobling i antallet af candidæmieepisoder. Ændringen synes ikke forklaret ved det øgede antal bloddyrkningsfund i periodens løb, da dette kun er steget med 30%. Desuden er andelen af positive resultater af bloddyrkningsfund uændret. Den synes heller ikke at være forklaret af det øgede antal indlæggelser (17% stigning), idet det modsvares af et fald i samme periode på 9% i antallet af sengedage.

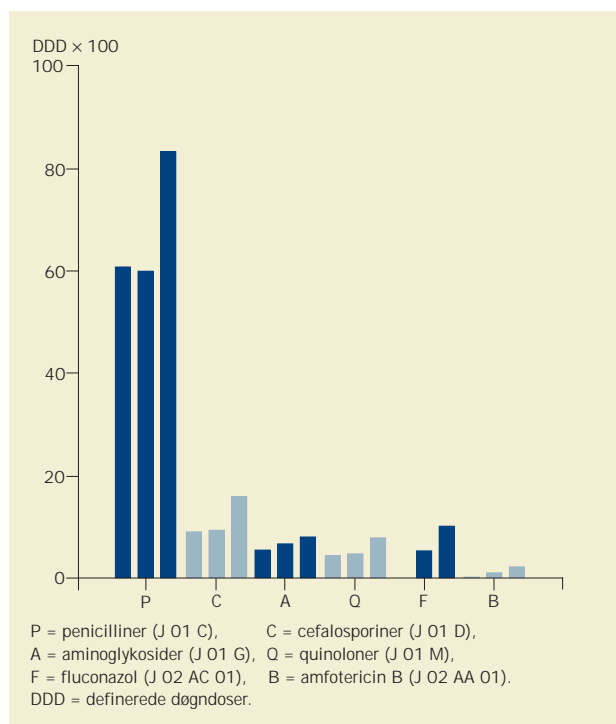
Da hovedparten af candidæmieepisoderne forekommer hos patienter på AUH og specielt hyppigt på intensivafdelingerne, er det en nærliggende formodning, at der er en sammenhæng med brug af antibiotika og intensiv behandling, som ofte kræver anvendelse af fremmedlegemer, som det er beskrevet tidligere [9, 4, 6]. Der er på AUH registreret en generel stigning i brug af antibiotika fra 1993 til 2002 og især en meget markant stigning i brugen af cefalosporiner og quinoloner på intensivafdelingerne. Brug af cefalosporiner synes i særlig grad at

disponere til kolonisation og infektion med *Candida* [4, 10].

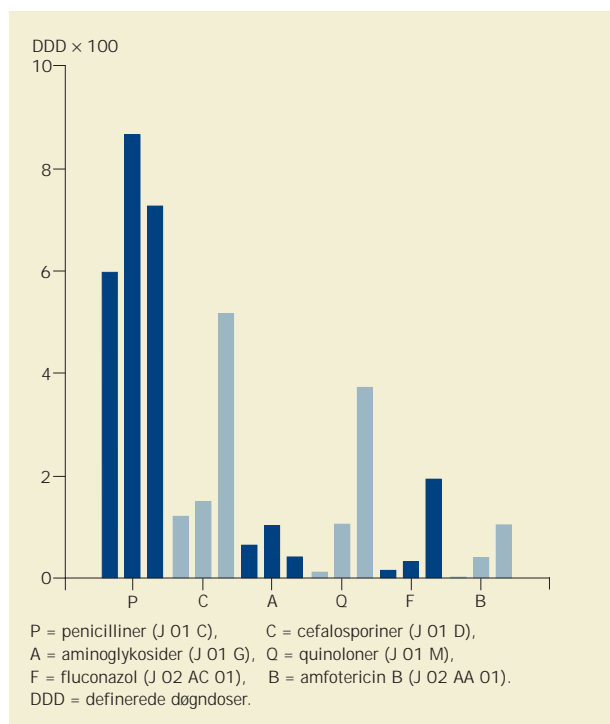
Den mindre anvendelse af indlagte fremmedlegemer hos patienter på stationære afdelinger og den mindre brug af bredspektrede antibiotika på Århus Amts øvrige hospitaler kunne forklare forskellen på antallet af candidæmieepisoder på intensivafdelinger og stationære afdelinger på AUH og den sent optrædende stigning i candidæmier uden for AUH.

Candidæmier nødvendiggør i lighed med bakteriemier en udredning for at man kan finde primærfokus. Andelen af patienter med candidæmi og samtidig påvisning af *Candida* species fra andre sterile områder steg markant i undersøgelsesperioden. Det er et klinisk og mikrobiologisk problem at udrede, om *Candida*-fund ved dyrkning af katetre indlagt i normalt sterile områder hos patienten betyder infektion eller kolonisation/kontamination. Uanset om der er tale om en fokal infektion eller kolonisation, er det formentlig ofte udgangspunktet for patientens candidæmi [4].

Den stigende anvendelse af antimykotika på sygehusene i Århus Amt er ikke alene begrundet i et stigende antal candidæmier, men formentlig også i en udstrakt anvendelse til profylakse. Det store forbrug af fluconazol til terapi og profylakse kunne forklare den stigende andel af »non-albicans«-*Candida* species, som ofte er fluconazolresistente. Nærværende studie tjener primært til at undersøge, om risikofaktorer (antibiotika) kan være medvirkende til en øgning i andelen af candidæmier hos hospitalspatienter med tegn på septikæmi, sådan som det er blevet fremført i andre publikationer, og om dette kan gen-



Figur 2. Forbrug af antibiotika og antimykotika på Århus Universitetshospitals stationære afdelinger i 1993, 1997 og 2002.



Figur 3. Forbrug af antibiotika og antimykotika på Århus Universitetshospitals intensivafdelinger i 1993, 1997 og 2002.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

findes i et dansk patientmateriale og i særdeleshed i en periode, hvor større ændringer i sammensætning og forbrug af antibiotika har fundet sted.

Styrken ved vores undersøgelse er, at de anvendte oplysninger allerede forelå i KMA's laboratorieinformationssystem MADS og i sygehusapotekets database over udleverede lægemidler til afdelingerne på AUH. Designmæssigt er økologiske analyser af årsagssammenhænge dog en mindre stærk metode til at teste hypoteser om sammenhænge mellem en primær observation (øgning i antallet af candidæmiepisoder) og mulige risikofaktorer (f.eks. ændringer i forbruget af antibiotika). Samtidige eller tidsforskudte ændringer af mulige risikofaktorer kan være tilfældige eller bero på konfunderende faktorer. Individuelle data om risikofaktorer for candidæmi kunne ved sammenligning med en gruppe af kontrolpatienter uden candidæmi afsløre eventuelle konfunderende faktorer [9].

I to tidligere danske opgørelser for perioden 1989 til 1998 har man påvist en stigning i forekomsten af candidæmier på et tilsvarende universitetssygehus og for et helt amt [2, 5]. Det anføres i disse arbejder, at brug af antibiotika kan være en medvirkende faktor hertil, men der har ikke i disse opgørelser været bragt samtidige data over antibiotikaforbrug. Et ældre dansk studie omfattede patienter, hvoraf 83% var i antibiotika-behandling [11]. Vi har modsat de to førstnævnte opgørelser ikke skiftet bloddyrkningsystem i undersøgelsesperioden, hvorfor dyrkningsmæssige forhold ikke kan forklare den observerede stigning. Vi har valgt at redegøre for antallet af candidæmiepisoder, men finder den samme stigningstakt, når resultaterne opgøres som antal patienter med candidæmi [5] eller som antal indlæggelser med candidæmi [2].

Den stigende forekomst af alvorlige infektioner med *Candida* species bør skærpe opmærksomheden omkring de overordnede årsager til denne udvikling, herunder betydningen af brug af antibakterielle lægemidler. Den stigende forekomst af resistente *Candida* («nonalbicans») species vil kræve en større indsats i de klinisk mikrobiologiske afdelinger med hensyn til identifikation og karakterisering af isolerede *Candida*-arter, herunder resistensbestemmelse af *Candida* over for antimykotika. Det sidste er aktualiseret af, at en række nye antimykotiske stoffer med virkning på de fluconazolresistente *Candida* er til rådighed for behandling af patienter med invasiv svampeinfektion. For at undgå yderligere udvikling i forekomst af infektioner med resistente *Candida*-arter er omhyggelig udvælgelse af patienter, til hvem antimykotika ordineres som profylakse eller behandling, betydningsfuld med henblik på generelt at dæmpe den voldsomme stigningstakt i forbruget af antimykotika. Det er desuden vigtigt, at den antimykotiske behandling gives i tilstrækkelig dosering for også at hindre selektion af resistente varianter.

### Konklusion

Resultaterne af dette studie understøtter formodningerne i tidligere arbejder om en årsagssammenhæng mellem candid-

æmi og brug af antimikrobielle midler og fremmedlegemer. Udviklingen i antallet af candidæmier bør især på intensivafdelinger give anledning til overvejelser om en ændret politik for både styret og empirisk anvendelse af antibiotika herunder antimykotika.

Korrespondance: Anette Fedder, Tage-Hansens Gade 19, 3. tv., DK-8000 Århus C. E-mail a.fedder@dadlnet.dk

Antaget: 30. maj 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38: 311-20.
2. Bruun B, Westh H, Stenderup J. Fungemia: an increasing problem in a Danish university hospital 1989 to 1994. *Clin Microbiol Infect* 1995;1:124-6.
3. Stenderup A, Stenderup J, Svejgaard EL. Basal og klinisk mikrobiologi. I: Højby N, ed. København: FADL, 1998:425-54.
4. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 685-702.
5. Hansen JM, Schönheyder HC, Højbjerg T. Candidæmi i Nordjyllands Amt 1992-1998. *Nyt om Mikrobiologi* 1999;51:2-3.
6. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W et al. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:628-3.
7. [www.laegemiddelstyrelsen.dk/](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/) marts 2005
8. [www.aaa.dk/](http://www.aaa.dk/) marts 2005
9. Bross J, Talbot GH, Maislin G et al. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989;87:614-20.
10. Samonis G, Gikas A, Anaisse EJ et al. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:51-3.
11. Nielsen H, Stenderup J, Bruun B. Fungemia in a university hospital 1984-1988. *Scand J Infect Dis* 1991;23:275-82.