

## Επιδημιολογία και επίπτωση μυκητιασικών λοιμώξεων στη ΜΕΘ

Authors: Σχιζοδήμος Θ.<sup>1</sup> MD, Σουλούντση Β.<sup>2</sup> MD.

<sup>1</sup> Β' Μ.Ε.Θ Γ.Π.Ν «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

<sup>2</sup> Α' Μ.Ε.Θ Γ.Π.Ν «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

### ABSTRACT

Invasive fungal infections are a growing problem in critically ill patients and are associated with increased morbidity and mortality. Complex medical and surgical problems, disruption of natural barriers, multiple invasive procedures and prolonged antibiotic treatment are some of the factors contributing to the alarming increase of fungal infections in the Intensive Care Unit (ICU) setting. In terms of occurrence rates, the most important fungal infections are invasive candidiasis (IC) and invasive pulmonary aspergillosis (IPA). Invasive candidiasis in ICU patients includes mainly candidemia, primary or catheter-related, and intra-abdominal candidiasis. Candida bloodstream infections occur at highest rates in the ICU population, with this setting accounting for 33–55% of all candidemias. The epidemiology of Candida infections is not constant. Incidence rates, species distribution, and even antifungal susceptibility seem to be changing. The Candida species that are responsible for more than 90% of all IC including candidemias are *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, and *C. tropicalis*. Although the most common Candida species responsible for bloodstream infection remains *C. albicans*, the past two decades has seen a rising proportion of infections caused by non-*albicans* species. This changing spectrum has been partly explained by the increasing prophylactic use of fluconazole and other antifungal regimens, the presence of a central venous catheter, the mean number of antibiotics per day and neutropenia. The emergence of clinical treatment failures in Candida spp. due to resistant isolates is also described in last decade. This trend reflects the large and expanding use of newer broad-spectrum antifungal agents, such as triazoles and echinocandins. Echinocandin resistance in Candida is a great concern, as the echinocandin drugs are recommended as first line therapy for patients with IC. Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) may be one of the most lethal and unrecognized infections in critically ill patients. Lastly, there is a growing appreciation of IPA in patients without classic risk factors, such as critically ill patients without documented immunodeficiency. The new emerging risk factors include chronic obstructive pulmonary disease, chronic use of systemic and inhaled corticosteroids, cirrhosis, malnutrition, and severe sepsis. Data regarding the incidence of invasive aspergillosis in ICU are scarce, and the incidence varies as the diagnosis of IA remains difficult as well as the discrimination between colonization and probable IPA in ICU patients with Aspergillus-positive endotracheal aspirate cultures. In more recent studies a recent trend of decreasing mortality in patients with aspergillosis has been described. This decreasing trend may have resulted from numerous factors, including appropriate antifungal therapy, more timely and accurate diagnostic approaches, earlier initiation of therapy and technological advances in ICU care.

## Εισαγωγή

Αν και οι βακτηριακές λοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν τις πιο κοινές λοιμώξεις στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), η μεγάλη πρόοδος στην ιατρική και ειδικά στον χώρο της ΜΕΘ, η αύξηση της επιβίωσης και η αύξηση των ασθενών της τρίτης ηλικίας που εισάγονται στην ΜΕΘ, συντέλεσαν στην αύξηση και των μυκητιασικών λοιμώξεων<sup>1</sup>. Εξάλλου, οι ασθενείς της ΜΕΘ, λόγω της σοβαρότητας της οξείας νόσου, είναι ούτως ή άλλως επιρρεπείς σε μυκητιασικές λοιμώξεις. Έτσι σήμερα, οι μυκητιασικές λοιμώξεις αντιπροσωπεύουν ένα σοβαρό πρόβλημα για τον χώρο αυτόν, που αποδεδειγμένα σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και κόστος<sup>2,3</sup>.

Οι μύκητες είναι ευκαρυωτικοί οργανισμοί που συναντώνται παντού στη φύση. Έχουν αναγνωριστεί περίπου 400.000 τύποι. Είναι μικροοργανισμοί με αναπτυγμένη κυτταρική δομή, αναερόβιοι ή αερόβιοι, τρέφονται με απορρόφηση (χημειοτροπισμό), ενώ δεν φωτοσυνθέτουν. Βάσει της μορφολογίας τους ταξινομούνται σε ζύμες, υφές και δίμορφους σχηματισμούς. Βάσει της τελευταίας κατάταξης<sup>4</sup>, αναγνωρίζονται οι ενδημικοί μύκητες και οι μύκητες ειδικού ενδιαφέροντος που αφορούν ασθενείς στη ΜΕΘ και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Στους πρώτους ανήκουν η ιστοπλάσμωση, η σποροτρίχωση, η βλαστομύκωση και η κοκκιδιοειδομύκωση, ενώ στους δεύτερους ανήκουν ο κρυπτόκοκκος, ο ασπέργιλλος, η κάντιντα και η πνευμονοκύστη *jiroveci*.

Οι πιο συχνά απαντώμενοι μύκητες είναι τα είδη κάντιντα και τα είδη ασπέργιλλου<sup>5</sup>, ενώ στη ΜΕΘ οι πιο συχνά απαντώμενες μυκητιάσεις είναι η διθητική καντιντίαση (70-90%) και η διθητική ασπεργίλλωση (ΔΑ) (10-20%)<sup>6</sup>. Γενικά, στους ασθενείς χειρουργικής και παθολογικής ΜΕΘ, όπου επικρατεί η απώλεια των φραγμών του ανοσοποιητικού συστήματος, αναπτύσσεται κυρίως η διθητική καντιντίαση<sup>7</sup>. Στους ογκολογικούς ασθενείς και στους μεταμοσχευμένους (λήπτες συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών), όπου πέραν της απώλειας των ανοσιακών φραγμών προστίθεται και η απώλεια της κυτταρικής ανοσίας, αναπτύσσεται η διθητική ασπεργίλλωση<sup>8</sup>. Η διθητική καντιντίαση στον ασθενή της ΜΕΘ εκδηλώνεται συνήθως με την μορφή βαριάς σηπτικής συνδρομής, ενώ η διθητική ασπεργίλλωση ως λοίμωξη αναπνευστικού ή λοίμωξη των κόλπων. Οι υπόλοιποι μύκητες σπάνια απαντώνται στην ΜΕΘ<sup>9</sup> και θα πρέπει να υπολογίζονται μόνο σε βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως είναι οι ασθενείς με HIV, οι ογκολογικοί-αιματολογικοί ασθενείς, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, και ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή ή βρίσκονται σε θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα ή μονοκλωνικά αντισώματα.

Τις τελευταίες δεκαετίες σημειώνεται μια συνεχόμενη αύξηση στην επίπτωση των μυκητιασικών λοιμώξεων, ενώ, όπως φάνηκε ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του '80 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ)<sup>10</sup>, οι μύκητες αναγνωρίζονται ολοένα και πιο συχνά και ως αίτιο σήψης. Η αύξηση των μυκητιασικών λοιμώξεων στη δεκαετία του '80 σχετίστηκε με την μείωση των βακτηριακών λοιμώξεων<sup>11</sup> συνεπεία της μεγάλης πρόοδου στο χώρο των αντιβιοτικών. Σήμερα, η μεγάλη αύξηση των μυκητιασικών λοιμώξεων, ειδικά στον χώρο της ΜΕΘ, συνδέεται με την παρατεταμένη αντιβιοτική θεραπεία, με την παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ, με την εφαρμογή πολλαπλών επεμβατικών πράξεων, με την λύση των φυσικών φραγμών, και με τα πολύπλοκα παθολογικά και χειρουργικά προβλήματα<sup>12-14</sup>. Έτσι, οι Richards et.al<sup>15</sup> έδειξαν ότι οι μύκητες αποτελούσαν το τέταρτο αίτιο των

λοιμώξεων αιματικής ροής στις ΜΕΘ, με ένα ποσοστό 12%, ενώ σε μεταγενέστερες πολυκεντρικές μελέτες, την EPIC II<sup>3</sup> και SOAP<sup>16</sup> οι μύκητες αποτελούσαν το 19% και 17,1% των παθογόνων της σήψης, αντίστοιχα. Τελευταία, στην μελέτη EUROBACT<sup>17</sup> οι μύκητες απομονώθηκαν σε ποσοστό 8.3% με μια θνητότητα που άγγιζε το 41%, ενώ σε πολυκεντρική μελέτη στη Γαλλία<sup>18</sup>, όπου συμπεριελήφθησαν ασθενείς με σηπτική καταπληξία, οι μύκητες αποτέλεσαν το 3.2% των αιτιών του σηπτικού shock με πιθανότητα επιβίωσης στις 28 μέρες 47.6%. Πάντως, σε πρόσφατα τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>19,20</sup>, που αφορούσαν συμπληρωματικές θεραπείες στη σοβαρή σήψη και στο σηπτικό shock, φάνηκε ότι οι μύκητες δεν ευθύνονται για πάνω από 5% όλων των περιπτώσεων σήψης ή σηπτικού shock.

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις είναι σοβαρές λοιμώξεις που συνδέονται με αυξημένη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, αυξημένο κόστος νοσηλείας και με αυξημένη θνητότητα (39-60%)<sup>21</sup>. Η αποδιδόμενη θνητότητα<sup>22</sup> παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση που κυμαίνεται από 5-71% στις διάφορες μελέτες, και συνδέεται συνήθως με καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία, με ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία και με την σοβαρότητα της νόσου. Πράγματι, σε επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ<sup>23</sup> που αφορούσε περίπου 9000 ασθενείς, η επίπτωση της καντιναιμίας ήταν 30 περιπτώσεις ανά 100,000 εισαγωγές, ενώ σχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας κατά 14.5%, αύξηση της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ κατά 10.1 μέρες, και αύξηση του κόστους νοσηλείας κατά \$ 39,331. Σε ότι αφορά την ΔΑ στην ΜΕΘ, σε πρόσφατη, επίσης, πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ<sup>24</sup> φάνηκε ότι κάθε επεισόδιο αύξησε το μέσο κόστος νοσηλείας κατά \$76,235, ενώ κάθε μέρα καθυστέρησης στην έναρξη αντιμυκητιασικής θεραπείας σχετιζόταν με 1.28 μέρες αύξησης της διάρκειας παραμονής στην ΜΕΘ και 3.5% αύξηση του κόστους νοσηλείας ( $p < 0.0001$ ).

Η έκβαση των ασθενών με μυκητιασική λοίμωξη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Κατ' αρχάς, σημαντικό ρόλο παίζει το αίτιο της μυκητιασικής λοίμωξης. Η *Candida Parapsilosis* και η *Candida Krusei* θεωρούνται λιγότερο λοιμογόνα από την *Candida Albicans*, την *Candida Tropicalis* και την *Candida Glabrata*<sup>25</sup>. Επίσης, σημαντικοί παράγοντες είναι η παρουσία αντίστασης στα αντιμυκητιασικά, ο σχηματισμός βιομεμβράνης, η καταλληλότητα της αντιβιοτικής θεραπείας (επαρκής και έγκαιρη) και η σοβαρότητα της νόσου<sup>26</sup>. Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση 7 τυχαιοποιημένων μελετών για την διηθητική καντιντίαση, παράγοντες που σχετίστηκαν με υψηλή θνητότητα (της τάξης του 31%), ήταν η προχωρημένη ηλικία, το υψηλό APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) score, η λήψη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας<sup>27</sup> και η λοίμωξη με *Candida Tropicalis*. Αντίθετα, παράγοντες που συνδέθηκαν με καλύτερη έκβαση των ασθενών ήταν η απομάκρυνση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ) και η θεραπεία με εχινοκανδίνες<sup>27</sup>.

## **ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ**

### **A. Γενικά επιδημιολογικά δεδομένα**

Ως γνωστόν, τα διάφορα είδη *Candida* βρίσκονται παντού στον ανθρώπινο οργανισμό και αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του<sup>28</sup>. Η διηθητική καντιντίαση αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα για την ΜΕΘ, δεδομένου ότι η επίπτωση της είναι 10 φορές μεγαλύτερη από τα παθολογικά και χειρουργικά τμήματα<sup>3</sup>. Στις ΗΠΑ είναι ο

τρίτος με τέταρτος πιο συχνά απομονούμενος μικροοργανισμός στις καλλιέργειες αίματος, και ευθύνεται για το 8-10 % των λοιμώξεων αιματικής ροής. Στην Ευρώπη κατέχει την έκτη με δέκατη θέση στους μικροοργανισμούς που απομονώνονται από τις καλλιέργειες αίματος κι ευθύνεται για το 2-3% των λοιμώξεων αιματικής ροής<sup>5</sup>.

Ένα σοβαρό θέμα που προκύπτει στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η διάκριση μεταξύ λοίμωξης και αποικισμού – επιμόλυνσης. Ο αποικισμός και η λοίμωξη από *Candida* είναι πολύ στενά δεμένα στη φυσική ιστορία της νόσου, και πολλές φορές στην διάκριση τους σημαντικό ρόλο θα παίζει η κλινική συνεκτίμηση. Έτσι, κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ ένα ποσοστό 5-15% των ασθενών είναι αποικισμένοι με *Candida spp*, ποσοστό που ανέρχεται στο 50-80%<sup>29</sup>, καθώς παρατείνεται η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν για ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης στη ΜΕΘ (Πιν.1 και 2).

**Πίνακας 1.** Παράγοντες που σχετίζονται με ανάπτυξη *Candida albicans* στην ΜΕΘ

<b>Παράγοντες που οδηγούν σε διηθητική καντιντίαση από <i>Candida albicans</i> στη ΜΕΘ</b>				
Παρατεταμένος Θεραπεία Σακχαρώδης Προχωρημένη Κεντρικός Μείζον	φλεβικός	μηχανικός με καθετήρας	ή	αερισμός κορτικοειδή διαβήτη ηλικία ουροκαθετήρας χειρουργείο διατροφή φάσματος
Χρήση Παγκρεατίτιδα Ανοσοκατασταλτικά Χημειοθεραπεία Υψηλό Ουδετεροπενία Θεραπεία Υποθρεψία Πολλαπλές Βαριά Μείζον τραύμα	αντιβιοτικών	Apache	ευρέως	φάρμακα II λειτουργίας αποικισμού εγκαύματα

**Πίνακας 2.** Παράγοντες που σχετίζονται με ανάπτυξη non *albicans* μορφών

<b><i>Candida glabrata</i></b>	Προχωρημένη Πιο Γεωγραφική Συσχέτιση (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, Συνήθης σε Μεταμοσχευμένους Έκθεση στην φλουκοναζόλη	κοινή με χρήση ασθενείς με με	σε συγκεκριμένων παρεντερική συμπαγή	ηλικία κακοήθειες ποικιλομορφία αντιβιοτικών βανκομυκίνη) ΚΦΚ διατροφή και όργανα
<b><i>Candida parapsilosis</i></b>	Νοσοκομειακός Σχηματισμός	βιομεμβράνης	στον	επιδημίες ΚΦΚ

<b>Candida tropicalis</b>	Εμφυτευμένες Παρεντερική Λιγότερο ευαίσθητη στις εχινοκανδίνες	συσκευές διατροφή
	Αιματολογικές Ουδετεροπενία Παρατεταμένη παραμονή στην ΜΕΘ	κακοήθειες
	Χρήση συγκεκριμένων (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, Αιματολογικές Ουδετεροπενία	αντιβιοτικών βανκομυκίνη) κακοήθειες
<b>Candida Krusei</b>	Πρόσφατο χειρουργείο Έκθεση στην φλουκοναζόλη	κοιλιάς

Πράγματι, ο αποικισμός από *Candida* σε πολλαπλές θέσεις παρατηρείται σε περίπου 56-70% των ασθενών που εισάγονται για περισσότερες από 7 μέρες στην ΜΕΘ<sup>29</sup>. Οι πιο συχνές θέσεις αποικισμού είναι τα γαστρικά υγρά (45.6%), ο οροφάρυγγας (34.3%), οι βρογχικές εκκρίσεις (24.3%), το περίνεο (21.2%) και τα ούρα (18.7%). Η απομόνωση *Candida* από καλλιέργειες αναπνευστικού σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό είναι μεν περίπου 25%, αλλά συγχρόνως η πνευμονία από *Candida* είναι εξαιρετικά σπάνια<sup>30,31</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι τελικά μόνο ένα ποσοστό 5-30% των αποικισμένων ασθενών θα αναπτύξει διηθητική καντιντίαση<sup>32</sup>, η οποία σχετίζεται και με γενετική προδιάθεση<sup>33</sup>.

Σύμφωνα με πρόσφατη ταξινόμηση<sup>29</sup>, ως διηθητική καντιντίαση στη ΜΕΘ αναγνωρίζονται οι λοιμώξεις αιματικής ροής, είτε πρωτοπαθείς, είτε σχετιζόμενες με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα, η ενδοκοιλιακή καντιντίαση, και πιο σπάνια η οφθαλμική καντιντίαση, η υπεζωκοτική καντιντίαση και η μηνιγγίτιδα/ενδοκαρδίτιδα από *Candida*. Η διάγνωση της διηθητικής καντιντίαςης χωρίς καντινταιμία συνήθως είναι δύσκολη. Η διάγνωση της τελευταίας γίνεται γενικά με τις καλλιέργειες αίματος. Οι καλλιέργειες αίματος όμως, αν και αποτελούν ακόμη το gold standard της διάγνωσης, έχουν την ιδιαιτερότητα να είναι σε ποσοστό 30- 50% αρνητικές (χαμηλή ευαισθησία, <50%), ενώ η συν-παρουσία γρήγορα αναπτυσσόμενων μικροβίων μπορεί να επικαλύψει την παρουσία μυκήτων σε αυτές. Εξάλλου, σε ποσοστό 18-27% οι λοιμώξεις αιματικής ροής από *Candida* spp. είναι πολυμικροβιακές<sup>34,35</sup>.

Συνεπεία όλων των παραπάνω περιορισμών και ιδιαιτεροτήτων, γενικά, η επιδημιολογία και η πραγματική επίπτωση της διηθητικής καντιντίαςης σήμερα θεωρείται ανακριβής<sup>36</sup>, ή διαπιστώνεται μεγάλη ποικιλομορφία στα αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων μελετών. Η ποικιλομορφία αυτή μπορεί επιπλέον να εξηγηθεί και από διαφορές σε: δημογραφικά χαρακτηριστικά, στην μεθοδολογία, παραλλαγές στην υγειονομική πρακτική, στην συν-νοσηρότητα και στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν<sup>37</sup>.

## **Β. Επίπτωση λοιμώξεων αιματικής ροής από *Candida* spp. – το μέγεθος του προβλήματος**

Η επίπτωση της καντινταιμίας είναι 5-10 φορές υψηλότερη στην ΜΕΘ<sup>3</sup>. Αποτελεί το 17% όλων των λοιμώξεων στη ΜΕΘ σε μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν το 90-95% των ασθενών της ΜΕΘ<sup>38</sup>. Το 30-55% των λοιμώξεων

αιματικής ροής από *Candida* εκδηλώνονται στη ΜΕΘ. Πράγματι, οι Pfaller et.al<sup>39</sup> στην μελέτη επιτήρησης SENTRY που πραγματοποίησαν σε 79 ιατρικά κέντρα κατά την διετία 2008-2009, και στην οποία μελετήθηκαν 1752 επεισόδια λοιμώξεων αιματικής ροής, διαπίστωσαν ότι το 44.5% των επεισοδίων καντινταιμίας εκδηλώνονταν στη ΜΕΘ, έναντι 55.5% των επεισοδίων που αφορούσαν άλλα τμήματα. Στην μελέτη Score<sup>21</sup> που διενεργήθηκε στην διάρκεια μιας 7ετίας σε νοσοκομεία των ΗΠΑ, και μελετήθηκαν 24.179 επεισόδια λοιμώξεων αιματικής ροής, η επίπτωση των λοιμώξεων αιματικής ροής από τα είδη *Candida* ήταν 4.6/10,000 εισαγωγές, και αποτελούσαν το 10% των λοιμώξεων αιματικής ροής στη ΜΕΘ, με μια θνητότητα που άγγιζε το 47%. Μεταγενέστερα, στην δευτερογενή ανάλυση της μελέτης EPIC II, οι Kett et.al<sup>40</sup> καταλήγουν ότι λοιμώξεις αιματικής ροής, συνεπεία *Candida*, αναπτύχθηκαν σε 99 ασθενείς από τους 14.414 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη, με μια επίπτωση της τάξης 6.9/ 1000 ασθενείς και θνητότητα 42.6%. Τέλος, οι Prowle et.al<sup>41</sup> μελέτησαν 330 επεισόδια λοιμώξεων αιματικής ροής σε περίπου 6400 εισαγωγές στη ΜΕΘ σε νοσοκομεία της Αυστραλίας. Το 15.5% αυτών των επεισοδίων οφείλονταν σε είδη *Candida*, και σχετιζόνταν με τρόπο στατιστικά σημαντικό με τον κίνδυνο θανάτου στο νοσοκομείο (4πλάσιος κίνδυνος,  $p < 0.001$ ). Συγκρινόμενα μάλιστα με επεισόδια λοίμωξης από σταφυλόκοκκο *aureus* και gram αρνητικά βακτηρίδια, τα τελευταία είχαν 2πλάσιο κίνδυνο θανάτου ( $p < 0.001$ ), ενώ οι λοιμώξεις από εντερόκοκκο και κοαγκουλάση αρνητικούς σταφυλοκόκκους δεν σχετίστηκαν με την επιβίωση ( $p = 0.1$  &  $0.36$ , αντίστοιχα).

Οι λοιμώξεις αιματικής ροής από *Candida* spp συνήθως συνδέονται με μακρύτερο χρόνο εμφάνισης σε σχέση με τις λοιμώξεις από gram αρνητικά ή gram θετικά βακτήρια<sup>29</sup>, όπως άλλωστε κατέδειξε και η δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EPIC II<sup>40</sup>. Στην μελέτη αυτή, οι λοιμώξεις αιματικής ροής από *Candida* spp εκδηλώνονταν μετά την 14<sup>η</sup> μέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ έναντι των 8 και 10 ημερών για τις λοιμώξεις από gram θετικά και gram αρνητικά βακτήρια, αντίστοιχα.

Η *Candida* αποτελεί, επίσης, το πιο κοινό αίτιο σήψης (8-30%) και σηπτικού shock (23-38%) από μύκητα, με την θνητότητα του σηπτικού shock από *Candida* να ξεπερνάει το 60%<sup>26</sup>. Πράγματι, οι Bassetti et.al<sup>42</sup> που μελέτησαν πρόσφατα 216 ασθενείς σε σηπτικό shock συνεπεία *Candida* και χωρίς άλλη σύγχρονη λοίμωξη, κατέγραψαν θνητότητα της τάξης του 54%, ενώ στην μελέτη EPISS<sup>18</sup> η πιθανότητα επιβίωσης από σηπτική καταπληξία συνεπεία *Candida* ήταν 47.6%.

Παρακολουθώντας την εξέλιξη της επίπτωσης των λοιμώξεων αιματικής ροής από *Candida* spp στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, διαπιστώνουμε ότι το πρόβλημα λαμβάνει ανησυχητικές διαστάσεις. Αρχικά, στην δεκαετία του '80, παρατηρήθηκε μια αύξηση στην επίπτωση των μυκητιασικών λοιμώξεων αιματικής ροής, η οποία αποδόθηκε στην μειωμένη θνητότητα από τις βακτηριακές λοιμώξεις<sup>43</sup>. Η εφαρμογή της αντιβιοτικής θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα τον καλύτερο μεν έλεγχο των βακτηριακών λοιμώξεων, αλλά την αυξημένη ευπάθεια έναντι ευκαιριακών λοιμώξεων. Ωστόσο, κατά την δεκαετία 1989-1999 στις ΗΠΑ, σημειώνεται μια μείωση στην επίπτωση της καντινταιμίας<sup>44</sup> (από 8/10000 μέρες καθετηριασμού σε 2.3/10000 μέρες καθετηριασμού), μείωση που συνδέθηκε με την χρήση της φλουκοναζόλης. Στην συνέχεια οι Zilderberg et.al<sup>45</sup> διαπίστωσαν, κατά την πενταετία 2000-2005, μια ανησυχητική αύξηση της τάξης του 52% στην επίπτωση

της σχετιζόμενης με την καντινταιμία ενδονοσοκομειακής νοσηλείας (από 3.65 σε 5.56% ανά 100,000 πληθυσμού).

Η επίπτωση της καντινταιμίας, με βάση επιδημιολογικά δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας, θεωρείται αυξανόμενη σε κάποιες περιοχές ή σταθερή σε άλλες, ενώ σε διάφορες μελέτες παρατηρήθηκε και μείωση της επίπτωσής της, όταν εφαρμόστηκαν μέτρα υγιεινής των χεριών ή μέτρα διαχείρισης των λοιμώξεων. Οι Cleveland et.al<sup>46</sup> συγκεκριμένα κατέγραψαν, στην διάρκεια μιας πενταετίας (2008-2013), την ετήσια επίπτωση της καντινταιμίας και της αντίστασης στα αντιμυκητιασικά φάρμακα σε δύο πολιτείες των ΗΠΑ. Παρατήρησαν μια σημαντική μείωση της καντινταιμίας, της τάξης του 33% και 54%, και στις δύο πολιτείες, και η μείωση αυτή αφορούσε πρωταρχικά ασθενείς που ήταν εκτεθειμένοι στο σύστημα φροντίδας υγείας, και ειδικά σε αυτούς που είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα (ΚΦΚ). Θεωρήσανε λοιπόν, ότι τελικά η μείωση αυτή οφείλονταν στην βελτίωση των παροχών υγείας και στην εφαρμογή δέσμης μέτρων για την τοποθέτηση και διατήρηση του ΚΦΚ. Στα ίδια συμπεράσματα περίπου οδηγήθηκαν και οι Fagan et.al<sup>47</sup> που εξέτασαν την επίπτωση των λοιμώξεων αιματικής ροής σχετιζόμενων με τον ΚΦΚ βάσει του απομονωθέντος παθογόνου, στην διάρκεια της εικοσαετίας 1990-2010. Διαπίστωσαν μια μείωση στην επίπτωση της καντινταιμίας, της τάξης του 13.5% στην περίοδο από το 2006-2010 σε σχέση με την σταθερή επίπτωση κατά το προηγούμενο διάστημα, γεγονός που θεωρούν ότι δικαιολογεί και την περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης της πολιτικής φροντίδας των ΚΦΚ στην επιδημιολογία των λοιμώξεων από *Candida*.

Με βάση τα ευρωπαϊκά δεδομένα, οι Meyer et.al σε μελέτη επιτήρησης που αφορούσε γερμανικές ΜΕΘ<sup>48</sup> και για χρονικό διάστημα μιας πενταετίας (2006-2011), δεν κατέγραψαν αύξηση στην επίπτωση της πρωτοπαθούς καντινταιμίας. Αντίθετα, στοιχεία που αφορούν τις χώρες της Σκανδιναβίας<sup>49</sup> δείχνουν μια αύξηση της επίπτωσης των μυκητιασικών λοιμώξεων αιματικής ροής στον χώρο αυτόν. Οι Bassetti et.al<sup>50</sup> κατέδειξαν επίσης σε νοσοκομείο της Ιταλίας, κατά το χρονικό διάστημα 2008-2011, μια αύξηση στην επίπτωση από 1.18 σε 2.37 επεισόδια / 1000 άτομα / μέρα σε 348 επεισόδια καντινταιμίας που ανέλυσαν, με θνητότητα στην ΜΕΘ της τάξης του 47.6%. Επίσης, οι Lortholary et.al<sup>51</sup> σε πρόσφατη μελέτη 2507 επεισοδίων καντινταιμίας κατά το διάστημα 2002-2010 στην Γαλλία, διαπίστωσαν ότι το 48% των επεισοδίων αφορούσαν ασθενείς ΜΕΘ, ενώ σημειώθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της επίπτωσης της καντινταιμίας στην ΜΕΘ κατά το διάστημα αυτών των ετών ( $p=0.0001$ ). Η αύξηση αυτή οφείλονταν κυρίως στην αύξηση των λοιμώξεων συνεπεία της *Candida albicans*, από 4.72 το 2004 σε 6.31/10000 μέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο το 2009 ( $p = 0.005$ ). Οι μελετητές εκφράζουν επίσης την ανησυχία τους για την σημαντική αύξηση της θνητότητας στην ΜΕΘ στην διάρκεια αυτής της μελέτης (από 42.7% σε 53.9%,  $p<0.003$ ), δεδομένου μάλιστα ότι υπήρχε εμφανής αύξηση στην χρήση των εχινοκανδινών (από 4.6 τον πρώτο χρόνο μελέτης σε 48.5% τον τελευταίο,  $p<0.0001$ ), βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών που μπορούν να καθοδηγούν τον κλινικό γιατρό στην καθημερινή του πρακτική. Τέλος, στην Λατινική Αμερική οι Colombo et.al<sup>52</sup> σε αναδρομική ανάλυση 1,392 επεισοδίων καντινταιμίας σε 647 ασθενείς ΜΕΘ κατά το διάστημα 2003-2012, κατέδειξαν μια αύξηση στην επίπτωση των λοιμώξεων αιματικής ροής από *Candida*, από 44% κατά το διάστημα 2003-2007 σε 50.9% κατά το διάστημα 2008-2012 ( $p = 0.01$ ). Αντίθετα, βέβαια, με την προηγούμενη μελέτη<sup>51</sup>, η θνητότητα σημείωσε σημαντική μείωση, από 76.4% (2003-2007) σε 60.8% (2008-2012) ( $p<0.001$ ), μείωση που συνδέθηκε κατά κύριο λόγο με την αύξηση της χρήσης

των εχινοκανδινών ως αρχικής θεραπείας (από 5.9% κατά την πρώτη περίοδο σε 18% κατά την δεύτερη,  $p < 0.001$ ).

### **Γ. Επιδημιολογία λοιμώξεων αιματικής ροής από Candida -Κατανομή ειδών Candida-Επιδημιολογική στροφή**

Τα είδη *Candida* που ευθύνονται για πάνω από το 90% των καντινταιμιών είναι οι: *Candida albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*<sup>36,39,53-54</sup>. Η παραπάνω σειρά κατάταξης αποτελεί και την πλέον συνήθη σειρά κατάταξης των ειδών *Candida* κατά συχνότητα εμφάνισης στην ΜΕΘ.

Η *Candida albicans* εξακολουθεί να είναι το πιο συχνό αίτιο σε όλο τον κόσμο, αν και από την αρχή της δεκαετίας του 2000 φάνηκε μια στροφή προς τις non *albicans* μορφές<sup>55-56</sup>. Η συχνότητα της *C.albicans* ποικίλει ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή, την ηλικία, τους προδιαθεσικούς παράγοντες, την τοπική επιδημιολογία του νοσοκομείου, αλλά και την χρήση των αντιμυκητιακών φαρμάκων<sup>36</sup>. Έτσι στη Β.Αμερική, στις χώρες του ευρωπαϊκού βορρά και της κεντρικής Ευρώπης επικρατεί η *Candida albicans*, ενώ στην Λατινική Αμερική, στον ευρωπαϊκό νότο και στην νοτιοανατολική Ασία οι non *albicans* μορφές<sup>22</sup>. Οι λοιμώξεις από *C.glabrata* αφορούν κυρίως τις μεγάλες ηλικίες, σε αντίθεση με τις *Candida albicans* και *C.parapsilosis* που εκδηλώνονται σε νεότερες ηλικίες<sup>36</sup>. Επίσης, ασθενείς με υποκείμενα αιματολογικά νοσήματα ή άλλου είδους ανοσοκαταστολή είναι πιο ευπαθείς στις συγκεκριμένες λοιμώξεις συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς επιβαρυντικούς παράγοντες. Οι ασθενείς της ΜΕΘ με καρκίνο έχουν επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες για ανάπτυξη διηθητικής καντιντίασης, όπως την προκαλούμενη από την χημειοθεραπεία ουδετεροπενία, την βλεννογονίτιδα, την συστηματική χρήση κορτικοειδών, την προκαλούμενη από την ακτινοβολία βλάβη των ιστών, την μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και την νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. Πράγματι, σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη (57), συγκρίθηκε η επίπτωση της καντινταιμίας ανάμεσα στους αιματολογικούς και στους μη αιματολογικούς ασθενείς ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου κατά την χρονική περίοδο 2009-2012. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι πρώτοι αναπτύσσουν πολύ πιο συχνά μυκητιασικές λοιμώξεις αιματικής ροής συγκριτικά με τους δεύτερους (40/27,864 ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια vs. 967/1, 158, 018 ασθενείς χωρίς αιματολογική κακοήθεια, επίπτωση 1.4 περιπτώσεις/1000 εισαγωγές vs. 0.83/1000 αντίστοιχα,  $p < 0.001$ ). Αξίζει να σημειωθεί μάλιστα ότι στο 87.5 % των περιπτώσεων καντινταιμίας ευθύνονταν οι non *albicans* μορφές (50% *C.parapsilosis*). Αλλά και οι Sipsas et.al<sup>58</sup> σε ανάλυση δεδομένων μιας επταετίας που αφορούσαν αιματολογικούς ασθενείς του νοσοκομείου τους, καταγράφουν την αυξανόμενη επίπτωση της καντινταιμίας (από 13.9 το 2001 σε 19.2 το 2007) με χαρακτηριστική μάλιστα αύξηση των non *albicans* μορφών (από 60% σε 75%) έναντι της *Candida albicans* (από 34 σε 24%).

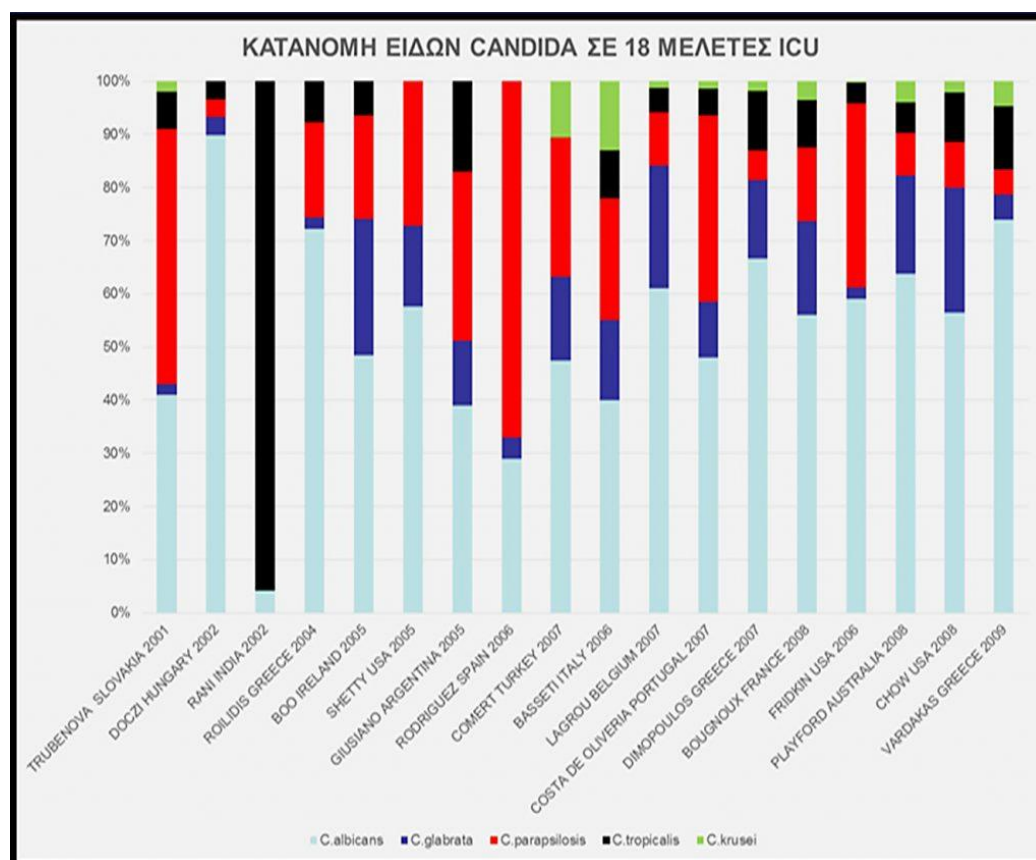
Πάντως, η επιδημιολογία των μυκητιασικών λοιμώξεων από *Candida spp*, προϊόντος του χρόνου, στον γενικό πληθυσμό, αλλά και στην ΜΕΘ, φαίνεται να μην είναι σταθερή. Η επίπτωση τους, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, αλλά και η κατανομή των ειδών *Candida* και η ευαισθησία τους στα αντιμυκητιασικά φάρμακα φαίνεται να αλλάζει. Έτσι, ήδη από την μελέτη επιτήρησης ARTEMIS DISK που αφορούσε 39 χώρες στη διάρκεια μιας 20ετίας (1997-2007)<sup>53</sup>, φάνηκε ότι η *Candida albicans* εξακολουθούσε μεν να αποτελεί το πιο συχνό είδος στον κόσμο, αλλά με μειούμενη



επίπτωση στη διάρκεια αυτών των χρόνων, η συχνότητα των *C. glabrata* και *C. krusei* παρέμεινε σταθερή, ενώ αυτή των *C. parapsilosis* και *C. tropicalis* αυξήθηκε. Επίσης, στην ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων της Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance® registry, 2004–2008)<sup>59</sup> φάνηκε ότι οι non albicans μορφές ευθύνονταν για το 57.9% των λοιμώξεων έναντι 42.1% των λοιμώξεων συνεπεία *Candida albicans*.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της ΜΕΘ δεν φαίνεται να διαφοροποιούνται σημαντικά σε σχέση με την γενικότερη τάση που επικρατεί σε ό,τι αφορά την επιδημιολογία των μυκητιασικών λοιμώξεων αιματικής ροής από *Candida* spp. Στην μελέτη EPIC II<sup>3</sup> η *Candida albicans* ευθύνεται για το 70.7 % των λοιμώξεων αιματικής ροής στη ΜΕΘ έναντι 29.3% των non albicans μορφών. Οι Falagas et.al<sup>22</sup>, πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1996-2009 για τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την συχνότητα και την κατανομή των ειδών *Candida*, ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή, το είδος της μελέτης και το επίπεδο φροντίδας (τμήμα ή ΜΕΘ). Οι μελετητές διαπίστωσαν ότι στις 8 από τις 18 μελέτες που αφορούσαν την ΜΕΘ, επικρατούσαν οι non albicans μορφές, ενώ η *Candida albicans* αποτελούσε το πρώτο παθογόνο στην πλειοψηφία των μελετών, με ποσοστό περίπου 60% (εικ. 1).

**Εικόνα 1.** Κατανομή ειδών *Candida* σε 18 μελέτες Μ.Ε.Θ

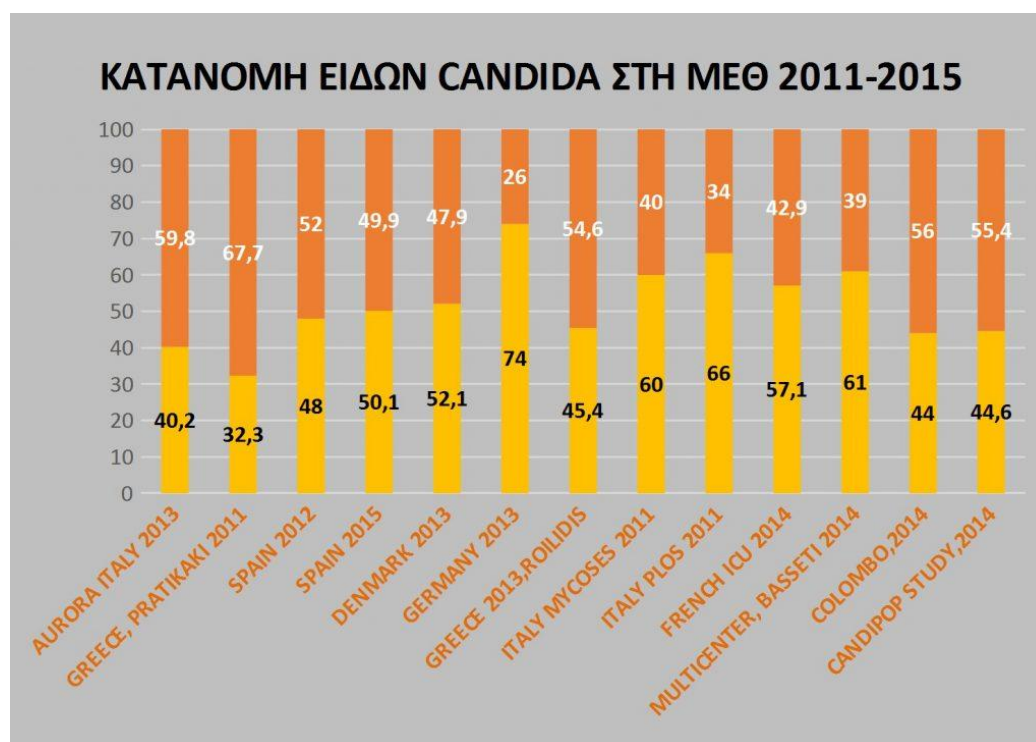


Τα δεδομένα επεξεργάστηκαν από [Falagas ME](#), et.al. [Int J Infect Dis.](#) 2010; 14(11):e954-66 (βιβλιογραφία 22).

Οι Holey et.al<sup>60</sup> δεν διαπίστωσαν τάση αύξησης των non albicans μορφών σε μελέτη που αφορούσε 189 ασθενείς ΜΕΘ σε τέσσερις χώρες για την χρονική περίοδο 2001-

2006, με την *Candida albicans* να ευθύνεται για το 56% των λοιμώξεων έναντι 44% των non *albicans* μορφών. Σε μελέτες που δίνουν νεότερα επιδημιολογικά στοιχεία, διαφαίνεται μια σημαντική επιδημιολογική στροφή. Έτσι, στην μελέτη SENTRY<sup>39</sup> η *C. albicans* ευθύνεται πλέον για το 50.4% των λοιμώξεων έναντι 49.6% των non *albicans* μορφών, ενώ σε επτά πρόσφατες μελέτες<sup>52,61-66</sup> με ασθενείς ΜΕΘ, οι non *albicans* μορφές κατέχουν ποσοστά > 50% στην επιδημιολογία των λοιμώξεων αιματικής ροής (εικ. 2). Από την αυξανόμενη επίπτωση των non *albicans* μορφών χαρακτηριστική και πλέον ανησυχητική είναι η αύξηση της επίπτωσης της *C. glabrata* από 18% στο 25%, όταν συγκρίθηκαν τρεις χρονικές περίοδοι στις ΗΠΑ<sup>55</sup>.

**Εικόνα 2.** Κατανομή ειδών *Candida* σε μελέτες Μ.Ε.Θ τα έτη 2011-15.



Βιβλιογραφία κατά σειρά εμφάνισης 61,62,63,64,49,48,65,131,50,51,42,52,66.

Ποια είναι όμως τα αίτια αυτής της επιδημιολογικής στροφής;<sup>56,60,67-68</sup> Σίγουρα σημαντικό ρόλο παίζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε είδους *Candida* και οι παράγοντες που, ως γνωστόν, επηρεάζουν την εμφάνιση των non *albicans* μορφών (Πίν. 2). Ειδικά για την ΜΕΘ, φαίνεται ότι ιδιαίτερο ρόλο έχουν παίξει η χρήση της φλουκοναζόλης, τελευταία και η χρήση των εχινοκανδινών, η παρουσία ΚΦΚ, η παρουσία ιατρικών συσκευών, ο μέσος αριθμός των αντιβιοτικών μέρα, η παρουσία ιατρικών συσκευών, η χρήση στεροειδών, ο καρκίνος – ουδετεροπενία, η προηγούμενη καντιντουρία<sup>2,69,70</sup>. Πράγματι, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αυξανόμενη ανάδειξη της *C. parapsilosis* ή της *C. tropicalis*, έναντι ακόμη και της *C. glabrata*, με πλέον πιθανή εξήγηση τη χρήση των αζολών και εχινοκανδινών<sup>71</sup>. Έτσι, οι Lortholary et.al<sup>72</sup> ανέλυσαν σε 2,441 ασθενείς, την επίδραση της προηγούμενης έκθεσης σε φλουκοναζόλη και κασποφουγκίνη στην αναλογία των πέντε βασικών μορφών *Candida*. Κατέληξαν ότι η προηγούμενη έκθεση σε φλουκοναζόλη οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης της *C. albicans* από την μια, και αύξηση της επίπτωσης των λιγότερο ευαίσθητων στην φλουκοναζόλη *C. glabrata* και *C. krusei* από την άλλη, ενώ

η προηγηθείσα έκθεση σε κασποφουγκίνη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κυρίως της *C. parapsilosis* και λιγότερο των *C. glabrata* και *C. krusei*, ( $p = 0.001$ )<sup>72</sup>. Επίσης, οι Colombo et.al<sup>52</sup> ανέλυσαν αναδρομικά 1392 επεισόδια καντινταιμίας σε ασθενείς ΜΕΘ, χωρίζοντας τα σε δύο χρονικές περιόδους (2003-2007 και 2008-2012). Παρατήρησαν λοιπόν, ότι στη δεύτερη χρονική περίοδο υπήρχε μια αύξηση της επίπτωσης της *C. glabrata* (από 7,8% σε 13,1%,  $p= 0.03$ ) και της *C. krusei* (από 1.3 σε 4.4%,  $p= 0.01$ ). Η αύξηση μάλιστα της επίπτωσης της πρώτης συνδυάστηκε, με στατιστικά σημαντικό τρόπο, με αύξηση της χρήσης της φλουκοναζόλης στο διάστημα πριν την διάγνωση της καντινταιμίας (από 11.6% στην πρώτη χρονική περίοδο σε 22.3% στην δεύτερη,  $p < 0.001$ ). Οι Arendrup et.al<sup>73</sup> επίσης, διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στους ασθενείς στην κατανομή των ειδών *Candida*, ανάλογα με την διάρκεια της προφυλακτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας τη στιγμή της διάγνωσης της μυκητιασικής λοίμωξης. Έτσι, οι ασθενείς που είχαν λάβει προφυλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία για περισσότερες από 7 μέρες, απομόνωναν πιο συχνά non albicans μορφές (και ειδικά *C. krusei* και *C. glabrata*) συγκριτικά με αυτούς που δεν είχαν λάβει καθόλου, ή είχαν λάβει για λιγότερο από 7 μέρες θεραπεία, πριν την διάγνωση της καντινταιμίας. Τέλος, οι Bassetti et.al<sup>74</sup> μελέτησαν την επίπτωση της καντινταιμίας και την κατανομή των ειδών *candida* μεταξύ 1999-2007 και τη σχέση αυτών με την χρήση φλουκοναζόλης. Συμπέραναν ότι υπήρχε σαφής συσχετισμός μεταξύ μείωσης της συχνότητας της non albicans καντινταιμίας κατά το δεύτερο ήμισυ της περιόδου μελέτης και της μείωσης στην χρήση της φλουκοναζόλης στο ίδιο διάστημα.

#### **Δ. Επιδημιολογικά δεδομένα αντίστασης στα αντιμυκητιασικά φάρμακα**

Τα περιορισμένα σύγχρονα διαγνωστικά εργαλεία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της διηθητικής καντιντίασης, αλλά και η σημασία της έγκαιρης και κατάλληλης θεραπείας<sup>26,42</sup> για την βελτίωση της σχετιζόμενης με την *Candida* υψηλής θνητότητας, έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια σε αύξηση χρήσης της προφυλακτικής-εμπειρικής θεραπείας. Η τελευταία προσέγγιση βέβαια ενέχει τον κίνδυνο της υπερ-θεραπείας. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι περισσότεροι από 7.5% των ασθενών της ΜΕΘ βρίσκονται σε εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία σε οποιαδήποτε φάση της νοσηλείας τους, πολλές φορές χωρίς να απαιτείται<sup>75</sup>. Η χρήση όμως αντιμυκητιασικής θεραπείας σε ασθενείς που δεν την χρειάζονται, δεν σχετίζεται μόνο με δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και αυξημένο κόστος νοσηλείας, αλλά συνδέεται άρρηκτα και με το πρόβλημα της επιδημιολογικής στροφής και της αυξανόμενης αντίστασης στα αντιμυκητιασικά<sup>76,77</sup>. Έτσι σήμερα, αναδύεται όλο και πιο έντονα το πρόβλημα της ανθεκτικότητας στα αντιμυκητιασικά φάρμακα.

Με βάση πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα περιγράφεται η αντίσταση στη φλουκοναζόλη για όλα τα είδη *Candida*, πιο ασυνήθης για την *C. albicans* (<5%), και περισσότερο συχνή για τα υπόλοιπα είδη (*C. parapsilosis* 4-10%, *C. tropicalis* 4-9%, *C. glabrata* 4-16%)<sup>78</sup>. Φαίνεται να σχετίζεται με την προηγηθείσα χρήση φλουκοναζόλης<sup>72</sup>, την ανεπαρκή δόση φλουκοναζόλης και τη διάρκεια της προφυλακτικής θεραπείας<sup>61</sup>.

Για την αμφοτερική περιγράφεται περιορισμένη ανθεκτικότητα, παρότι χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για αρκετά χρόνια. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην μυκητοκτόνο δράση της αμφοτερικής, η οποία περιορίζει τις μεταλλάξεις, που είναι

ένας από τους κύριους μηχανισμούς δημιουργίας αντίστασης στα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Πάντως, αυξανόμενη αντίσταση στην αμοτερικίνη σημειώνεται κυρίως για την *Candida glabrata* και την *Candida krusei*, γεγονός που χρήζει στενής παρακολούθησης<sup>69,79-81</sup>.

Μεγάλη ανησυχία εγείρει πλέον η αναδυόμενη αντίσταση στις εχινοκανδίνες, η οποία αφορά όλα τα είδη *Candida*, δεδομένου ότι οι εχινοκανδίνες αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία για αυτές τις λοιμώξεις<sup>54</sup>. Είναι μεν χαμηλή για την *C.albicans* (< 1%), την *C.tropicalis* (< 5%), και την *C.krusei* (< 7%), αλλά παίρνει σοβαρές διαστάσεις για την *C.glabrata* (8-15%). Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό, λόγω των περιορισμών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, ειδικά για την *C.glabrata*<sup>39,72,78,82-85</sup>. Η αντίσταση εδώ φαίνεται να συνδέεται με τις αυξανόμενες FKS μεταλλάξεις, οι οποίες σχετίζονται με την προηγηθείσα χρήση εχινοκανδινών. Πράγματι, οι Alexander et.al<sup>83</sup> που μελέτησαν 313 επεισόδια λοίμωξης αιματικής ροής από *C.glabrata* μεταξύ 2001-2010 διαπίστωσαν, στην διάρκεια αυτών των χρόνων, μια αύξηση στην αντίσταση, τόσο στην φλουκοναζόλη, όσο και στις εχινοκανδίνες, από 4.9 στο 12.3% και από 18 στο 30%, αντίστοιχα. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι το 80% αυτών που εκδήλωναν αντίσταση ή αυξημένη ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (minimal inhibitory concentration, MIC) στις εχινοκανδίνες είχαν FKS μετάλλαξη, η οποία είχε σχέση με την προηγηθείσα έκθεση σε εχινοκανδίνες. Οι Shields et.al<sup>86</sup> ομοίως, σε 120 λοιμώξεις αιματικής ροής από *C.glabrata*, διαπίστωσαν ότι η αποτυχία στη θεραπεία σχετιζόταν με τρόπο στατιστικά σημαντικό με προηγούμενη έκθεση σε εχινοκανδίνη ( $p=0.002$ ), με λοίμωξη από στέλεχος με FKS μετάλλαξη ( $p=0.0001$ ), ή με ανθεκτικό στέλεχος – στέλεχος δηλαδή με αυξημένη MIC ( $p<0.03$ ). Τελευταία έχει αναγνωριστεί ότι και η ενδοκοιλιακή καντιντίαση μπορεί να αποτελέσει μια κρυφή «δεξαμενή» για την εμφάνιση αντίστασης της *Candida* στις εχινοκανδίνες. Πράγματι, οι Shields et.al.<sup>87</sup> μελέτησαν 25 επεισόδια ενδοκοιλιακής καντινίας και διαπίστωσαν ότι στο 24% των ασθενών με ενδοκοιλιακή καντιντίαση ανευρέθηκαν FKS μεταλλάξεις. Οι ασθενείς με FKS μεταλλάξεις είχαν μακρύτερη διάρκεια προηγηθείσας έκθεσης σε εχινοκανδίνες συγκριτικά με αυτούς που είχαν επιμολυνθεί από μη μεταλλαγμένα στελέχη ( $p=0.01$ ).

Βέβαια, κάτι πολύ σημαντικό, που θα έπρεπε να λαμβάνεται υπόψη στην αξιολόγηση των επιδημιολογικών δεδομένων αντίστασης στα αντιμυκητιασικά φάρμακα είναι ότι η αντίσταση που περιγράφεται στα προγράμματα επιτήρησης, ενδεχομένως, υποεκτιμά την πραγματική κατάσταση<sup>82</sup>. Αυτό συμβαίνει, διότι συνήθως στις διάφορες μελέτες λαμβάνεται υπόψη μόνο η πρώτη αιμοκαλλιέργεια, για λόγους μεροληψίας. Του λόγου το αληθές, καταδεικνύουν πρόσφατα δεδομένα<sup>88</sup> που περιγράφουν μια αξιοσημείωτα υψηλή αντίσταση στις εχινοκανδίνες (περίπου 10%) σε δείγματα οροφάρυγγα, τα οποία ελήφθησαν από ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με εχινοκανδίνες. Με αυτόν τον τρόπο, πιθανότατα, διαφαίνεται μια πολύ υψηλότερη αντίσταση στα φάρμακα, σε σχέση με αυτήν που περιγράφεται στις μελέτες που αξιολογούν μόνο τα πρώτα δείγματα, γεγονός που επιβάλλει τον προσδιορισμό της αρχικής και των μετέπειτα MIC, ώστε να προσδιοριστεί επακριβώς η αναδυόμενη αντίσταση και να αποκαλυφθεί το πρόβλημα στην πραγματική του διάσταση.

#### **Ε. Επιδημιολογικά δεδομένα ενδοκοιλιακής καντιντίας.**

Ως γνωστόν, η πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών για την *Candida* επικεντρώνονται στις λοιμώξεις αιματικής ροής. Ωστόσο, η ενδοκοιλιακή καντιντίαση αποτελεί τον δεύτερο κυρίαρχο τύπο διηθητικής καντιντίαςης μετά την καντινταιμία. Τα κλινικά σημεία της ενδοκοιλιακής καντιντίαςης είναι μη ειδικά, ενώ η πρόωμη μικροβιολογική τεκμηρίωση της νόσου αποτελεί ακόμη και σήμερα μείζονα πρόκληση<sup>89,90</sup>. Λόγω αυτών των ιδιαιτεροτήτων, δεδομένα σχετικά με την επίπτωση, έκβαση ή τους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας της νόσου παραμένουν σπάνια. Όσον αφορά την κλινική εικόνα, συνήθως εκδηλώνεται ως περιτονίτιδα ή ως ενδοκοιλιακό απόστημα. Μπορεί να εμφανιστεί σε περίπου 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες επεμβάσεις γαστρεντερικού, παρουσιάζουν διάτρηση γαστρεντερικού, ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα<sup>91</sup>. Απομονώνεται στο 41% των περιπτώσεων από το ανώτερο γαστρεντερικό, 35% από το λεπτό έντερο, 12% από το παχύ έντερο, και λιγότερο από 5% από την σκωληκοειδή απόφυση<sup>91-93</sup>.

Αν και η ενδοκοιλιακή καντιντίαση συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα (25-60%)<sup>92, 94-98</sup>, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες<sup>54</sup> κυρίως αναφέρονται στις λοιμώξεις αιματικής ροής από *Candida*. Ο ρόλος των καλλιιεργειών αίματος όμως, είναι περιορισμένος στην ενδοκοιλιακή καντιντίαση. Πράγματι, σε πρόσφατη πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη 481 περιπτώσεων ενδοκοιλιακής καντιντίαςης<sup>99</sup>, από τις οποίες το 27% αφορούσε ασθενείς ΜΕΘ, η καντινταιμία συνυπήρχε μόνο στο 10-15% των περιπτώσεων ενδοκοιλιακής καντιντίαςης. Σε ότι αφορά την επιδημιολογία η *C.albicans* αποτελούσε το πιο κοινό απομονούμενο είδος σε ποσοστό 64%, όπως και σε παλαιότερες μελέτες<sup>87,92</sup>, ενώ από τις non albicans μορφές το πιο κοινό είδος ήταν η *C.glabrata* (16%).

## **ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ**

Ο ασπεργίλλος αποτελεί το πιο κοινό αίτιο θνητότητας συνεπεία διηθητικής μυκητίασης στις ΗΠΑ, και σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, ιδιαίτερα στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Αναγνωρίζονται πάνω από 150 είδη ασπεργίλλου, αλλά τα πιο κοινά είδη είναι ο *A.fumigatus* (42-92%), και σπανιότερα ο *A.flavus*, ο *A.niger* και ο *A.terreus*.

Η διηθητική ασπεργίλλωση αποτελεί μια από τις πιο θανατηφόρες, αλλά συγχρόνως και από τις λιγότερο αναγνωρισμένες λοιμώξεις και στην ΜΕΘ. Η πνευμονική ασπεργίλλωση αντιπροσωπεύει το 90% των περιπτώσεων διηθητικής ασπεργίλλωσης στην ΜΕΘ<sup>100</sup>. Τελευταία, έχουν αναγνωριστεί νέοι παράγοντες κινδύνου για την νόσο<sup>101</sup>, η οποία πολλές φορές υπο-διαγιγνώσκεται ελλείψει ειδικών κλινικών ευρημάτων και επαρκώς καθορισμένων κριτηρίων για τους ασθενείς της ΜΕΘ.

### **A. Παράγοντες κινδύνου – Κλινικές εκδηλώσεις**

Είναι πλέον γνωστοί οι προδιαθεσικοί παράγοντες του ξενιστή (βαριά ανοσοκαταστολή-ουδετεροπενία σε αιματολογικούς-ογκολογικούς ασθενείς, προυπάρχουσα δομική βλάβη πνεύμονα όπως εμφύσημα ή προηγηθείσα σπηλαιώδη φυματίωση), όπως και τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των βλαβών που σχετίζονται με την ανάπτυξη διηθητικής ασπεργίλλωσης<sup>102</sup>. Η ασπεργίλλωση περιλαμβάνει ένα μεγάλο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, με βασικές δύο κυρίως μορφές: την οξεία φλεγμονώδη πνευμονία (με διήθηση των αγγείων, σχηματισμό

κοιλοτήτων, πνευμονικών διηθήσεων, αποστημάτων έως και διάσπαρτη νόσο), και τη μορφή της χρόνιας νεκρωτικής πνευμονίας<sup>103-108</sup>.

Ειδικότερα στη ΜΕΘ, στον μη ουδετεροπενικό ασθενή, παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται πλέον με ανάπτυξη διηθητικής ασπεργίλλωσης είναι: η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με παρατεταμένη χρήση στεροειδών, η συστηματική χρήση υψηλής δόσης κορτικοειδών για περισσότερο από 3 εβδομάδες (π.χ. πρεδνιζολόνη >20 mg/ ημερησίως), η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, η κίρρωση ήπατος ή η οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ο παρ'ολίγον πνιγμός, ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>100</sup> και η υποθρεψία<sup>8,109</sup>. Επιπλέον, στη ΜΕΘ η διηθητική ασπεργίλλωση συχνά σχετίζεται και με την σήψη<sup>110</sup>. Υπάρχει η υπόθεση της σχετικής ανοσοπαράλυσης, η οποία ακολουθεί την αρχική φάση της σήψης. Αυτή χαρακτηρίζεται από απενεργοποίηση των ουδετεροφίλων-μακροφάγων, μεταβαλλόμενη κυτταρική ανοσία κι έτσι αυξημένη επιρρέπεια του ασθενούς σε ευκαιριακές λοιμώξεις. Πράγματι, οι Baddley et.al<sup>24</sup> πραγματοποίησαν μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε 600 ΜΕΘ στις ΗΠΑ, στη διάρκεια μιας τετραετίας (2004-2008), και απέκλεισαν όλους τους ασθενείς με κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΔΑ. Στους 412 ασθενείς ΜΕΘ με ΔΑ, από τους 6,425 νοσοκομειακούς ασθενείς με ΔΑ που μελετήθηκαν, αναγνώρισαν όλους τους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου. Τελευταία έχει περιγραφεί η ΔΑ ως επιπλοκή και σε περιπτώσεις ασθενών με λοίμωξη  $H_1N_1$ <sup>111</sup>. Συγκεκριμένα, σε αναδρομική μελέτη 40 ασθενών ΜΕΘ με επιβεβαιωμένη λοίμωξη  $H_1N_1$ <sup>111</sup>, 9 ασθενείς ανέπτυξαν ΔΑ ( 5 ασθενείς αποδεδειγμένη ΔΑ και 4 πιθανή ΔΑ). Ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΑ στους παραπάνω ασθενείς αναγνωρίστηκε η λήψη κορτιζόνης 7 μέρες πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ (78% αυτών που έλαβαν κορτιζόνη ανέπτυξαν ΔΑ vs 23% αυτών που δεν ανέπτυξαν ΔΑ,  $p=0.002$ ).

Το κλινικό φάσμα της πνευμονικής ασπεργίλλωσης στην ΜΕΘ περιλαμβάνει τις ακόλουθες μορφές<sup>8,112</sup>:

1. Ως πνευμονία ανθιστάμενη στα αντιβιοτικά, ή ως οξεία επιδείνωση ΧΑΠ που δεν απαντά στην καθιερωμένη θεραπεία
2. Ως λοίμωξη που αποκτήθηκε στο νοσοκομείο. Αυτή μπορεί να έχει είτε την μορφή εξέλιξης αποικισμού σε διηθητική νόσο λόγω ειδικών συνθηκών ΜΕΘ (π.χ. ανάπτυξη σηπτικού shock), ή ειδικών θεραπειών (κορτικοειδή), ή μπορεί να αποκτάται στο περιβάλλον της ΜΕΘ από μολυσμένα αερολύματα ή πηγές νερού<sup>11</sup>
3. Ως τραχειοβρογχίτιδα από ασπέργιλλο. Διακρίνονται τρεις μορφές: η ελκωτική (κυρίως σε μεταμοσχευμένους στον πνεύμονα), η ψευδομεμβρανώδης και η αποφρακτική. Οι δύο τελευταίες μορφές παρατηρούνται σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, και συνήθως υποδιαγιγνώσκονται λόγω χαμηλής κλινικής υποψίας και μη ειδικών διαγνωστικών ευρημάτων. Σε κάποιες μελέτες τα ευρήματα τραχειοβρογχίτιδας από ασπέργιλλο ανευρίσκονταν μέχρι και 28% σε περιστατικά με διηθητική ασπεργίλλωση.
4. Ως ασπεργίλλωμα. Διακρίνονται δύο μορφές: η μη διηθητική μορφή, όπου ο μύκητας πολλαπλασιάζεται ως σαπρόφυτο σε προσχηματισμένη κοιλότητα του πνεύμονα (από φυματίωση, σαρκοείδωση, βρογχεκτασία, ή προ υπάρχουσα αερώδη κύστη) και η ημι-διηθητική μορφή, όπου η βλάβη παρουσιάζεται ως κοιλότητα-όζος με έντονη φλεγμονώδη δραστηριότητα των

ουδετεροφίλων στην πέριξ περιοχή που οδηγεί σε τοπική καταστροφή του πνευμονικού ιστού.

## **B. Επίπτωση Διηθητικής Ασπεργίλλωσης**

Η επίπτωση της ΔΑ σε ασθενείς με κλασικούς παράγοντες κινδύνου κυμαίνεται από 0.5-7%, ενώ η θνητότητα της ΔΑ στους ίδιους ασθενείς φτάνει έως 70%<sup>114-120</sup>.

Στους ασθενείς της ΜΕΘ οι εκτιμήσεις σχετικά με την επίπτωση της ΔΑ είναι σπάνιες και μεταβλητές<sup>8</sup>. Αυτό συμβαίνει λόγω των γνωστών προβλημάτων στην διάγνωση, στην διάκριση αποικισμού-λοίμωξης και στην ύπαρξη λίγων νεκροτομικών ευρημάτων που θα βοηθούσαν στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Σε ότι αφορά την διάγνωση, καταρχήν τα σύγχρονα διαγνωστικά εργαλεία δεν έχουν αξιολογηθεί σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς. Εξάλλου, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση της ΔΑ της European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG)<sup>121</sup> δεν αφορούν ασθενείς ΜΕΘ, αλλά ασθενείς με καρκίνο ή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Έτσι δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια για τους ασθενείς της ΜΕΘ. Πρόσφατα, από τους Blot et.al<sup>100</sup> επικυρώθηκε ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για τους ασθενείς της ΜΕΘ, που στοχεύει στο διαχωρισμό του αποικισμού από την πιθανή ΔΑ σε αυτούς που απομονώνουν ασπέργιλλο από τις καλλιέργειες του κατώτερου αναπνευστικού. Επίσης, τα τυπικά ακτινολογικά ευρήματα (σημείο της άλω-halo sign και σημείο μηνίσκου-air crescent sign) που έχουν υψηλή θετική προγνωστική αξία σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να μην υπάρχουν ή να καλύπτονται από άλλες βλάβες σε ασθενείς της ΜΕΘ. Παρατηρούνται στο 5-25% ασθενών χωρίς υποκείμενα νοσήματα<sup>122</sup>. Πράγματι οι Barberan et.al<sup>123</sup> διαπίστωσαν ότι από τους 139 ασθενείς με πιθανή και αποδεδειγμένη ΔΑ, οζίδια και κοιλότητες στην απλή ακτινογραφία θώρακα είχαν μόνο το 24% και 21%, αντίστοιχα, ενώ τα σημεία της άλω και του μηνίσκου στην αξονική θώρακα το 4.4% και 3.3% των ασθενών, αντίστοιχα.

Ένα δεύτερο βασικό πρόβλημα στην εκτίμηση της επίπτωσης της ΔΑ είναι η διάκριση μεταξύ αποικισμού-λοίμωξης<sup>124</sup>. Στη ΜΕΘ οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό από ασπέργιλλο λόγω του μηχανικού αερισμού, ο οποίος συντελεί σε μειωμένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση και δομικές μεταβολές στους αεραγωγούς. Με αυτόν τον τρόπο ευνοείται ο σχηματισμός εγκλείστων στον πνευμονικό ιστό, κι εν συνεχεία η ανάπτυξη ΔΑ στα πλαίσια βαριάς νόσου και υποθρεψίας. Πάντως, ο αποικισμός από ασπέργιλλο στη ΜΕΘ αποτελεί φτωχό προγνωστικό παράγοντα, και αποτελεί δείκτη υψηλής θνητότητας και σε ασθενείς με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, αλλά και σε ασθενείς με αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου<sup>125</sup>. Από την άλλη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η θετική καλλιέργεια αναπνευστικής οδού για ασπέργιλλο σχετίζεται με διηθητική νόσο σε ποσοστό 10-80%, ανάλογα με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου. Σε ασθενείς με υποκείμενους παράγοντες κινδύνου έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία, 50-60%, ενώ σε αυτούς χωρίς υποκείμενα νοσήματα 10-30%<sup>124</sup>. Έτσι, ένα θετικό δείγμα για ασπέργιλλο από καλλιέργεια αναπνευστικής οδού σε ασθενή της ΜΕΘ θα πρέπει πάντα να διερευνάται περισσότερο, ακόμη και σε απουσία τυπικών αιματολογικών και ανοσολογικών παραγόντων κινδύνου για ασπέργιλλο<sup>126-129</sup>. Πράγματι, οι

Barberan et.al<sup>123</sup> μελέτησαν 245 ασθενείς, μεταξύ 2001-2010, οι οποίοι είχαν απομονώσει ασπέργιλλο σε  $\geq 2$  καλλιέργειες από το κατώτερο αναπνευστικό. Από αυτούς οι 139/245 (56.7%) είχαν τελικά ΔΑ, είτε πιθανή (probable-με νέα συμπτώματα από το αναπνευστικό και με ύποπτη ακτινογραφία θώρακα), είτε αποδεδειγμένη (proven-με ιστοπαθολογικά ευρήματα). Στους υπόλοιπους 106/245 ασθενείς (43%) η παρουσία ασπέργιλλου στις καλλιέργειες χαρακτηρίστηκε αποικισμός (τα συμπτώματα δεν οφείλονταν στον ασπέργιλλο, δεν υπήρχε επιδείνωση δύσπνοιας, ή βρογχόσπασμος ή νέες διηθήσεις στην α/α θώρακα). Πιο πρόσφατα, οι Taccone et.al<sup>130</sup> σε επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης μεταξύ 2001-2011, αξιολόγησαν 563 ασθενείς από 30 ΜΕΘ, οι οποίοι είχαν απομονώσει ασπέργιλλο είτε σε καλλιέργεια είτε σε άμεση μικροσκόπηση ή σε ιστοπαθολογική εξέταση. Από αυτούς οι 94 ασθενείς είχαν αποδεδειγμένη (proven) ΔΑ (17%), οι 203 είχαν θεωρούμενη-πιθανή ΔΑ (36%) ενώ οι 266 ασθενείς (47%) είχαν αποικισμό.

Θα πρέπει, λοιπόν, με βάση όλους αυτούς τους περιορισμούς που περιγράφηκαν, να ερμηνεύεται με πολύ σκεπτικισμό η επίπτωση της ΔΑ που παρουσιάζεται στις διάφορες μελέτες. Πάντως, η επίπτωση της, με βάση επιδημιολογικές μελέτες σε ΜΕΘ που αφορούν την δεκαετία 1996-2006, παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, από 0.33-19%<sup>8</sup>, ενώ με βάση πιο σύγχρονα δεδομένα σε ΜΕΘ<sup>61,131</sup> η επίπτωση της ποικίλλει από 2.3-6.31/1000 εισαγωγές. Βέβαιο πάντως είναι, ότι η πραγματική επιδημιολογία της ΔΑ δεν είναι σίγουρη, και εξαρτάται από τα περιστατικά που περιλαμβάνονται και την διαγνωστική στρατηγική που ακολουθείται. Έτσι, για την εκτίμηση της επίπτωσης της ΔΑ στους ασθενείς της ΜΕΘ, εκείνο που σίγουρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι ότι σε αυτή την κατηγορία των ασθενών δεν αναγνωρίζονται πάντα οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για ΔΑ. Γι' αυτό το λόγο, ο κλινικός αλγόριθμος<sup>100</sup> που προτείνεται για την διάγνωση της ΔΑ στην ΜΕΘ, εμπεριέχει και τους νέους παράγοντες κινδύνου για τη διάκριση μεταξύ λοίμωξης και αποικισμού. Ο καθορισμός αυτών των παραγόντων, εξάλλου, μπορεί να βοηθήσει και ποιοι ασθενείς ΜΕΘ θα ωφεληθούν από ειδικό έλεγχο, όταν βρεθεί μια θετική καλλιέργεια ασπέργιλλου. Χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο μπορεί να αποτελέσει και η γαλακτομαννάνη στο βρογχοκυψελιδικό έπλυμα (bronchoalveolar lavage, BAL), μιας και, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, στους ασθενείς με κλασικούς παράγοντες κινδύνου είναι εδραιωμένη η αξία της<sup>132</sup>. Πάντως, και στη ΜΕΘ με βάση προοπτική μελέτη 110 ασθενών<sup>113</sup>, από τους οποίους οι 26 είχαν αποδεδειγμένη ΔΑ, η εξέταση είχε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στο BAL, με σημαντικές διαφορές από τις τιμές της γαλακτομαννάνης στον ορό.

### Γ. Επιδημιολογικά δεδομένα έκβασης-θνητότητας

Λίγα είναι τα δεδομένα για την έκβαση των ασθενών με ΔΑ, δεδομένου ότι οι μελέτες είναι δύσκολο να συγκριθούν, λόγω απουσίας ειδικών κλινικών σημείων, διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων και διαφορετικών συνοδών νοσημάτων ως παραγόντων κινδύνου<sup>133</sup>.

Η θνητότητα της ΔΑ είναι μεγάλη και παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, με βάση επιδημιολογικά δεδομένα της τελευταίας 10ετίας (από 14.3-91%)<sup>24,61,123,126-130,134-136</sup> (Εικ. 3). Πάντως, μελέτες των τελευταίων χρόνων δείχνουν ότι υπάρχει μια τάση μείωσης της θνητότητας<sup>24,61,134-136</sup> (Εικ. 3).

### Εικόνα 3. Θνητότητα από Ασπέργιλλο





Βιβλιογραφία κατά σειρά εμφάνισης 128,126,127,129,136,134,135,123,61,24,130

Αυτό φαίνεται να έχει σχέση με παράγοντες όπως: εξέλιξη αντιμυκητιασικής θεραπείας, πιο έγκαιρη κι ακριβής διαγνωστική διαδικασία, πρώιμη έναρξη αντιμυκητιασικής θεραπείας, τεχνολογικές προόδους στη ΜΕΘ. Χαρακτηριστικό, επίσης, είναι ότι η θνητότητα της ΔΑ είναι μεγαλύτερη στους μη ουδετεροπενικούς ασθενείς σε σχέση με τους ουδετεροπενικούς<sup>129</sup>. Αυτό, πιθανότατα, οφείλεται σε μια λιγότερο συμπτωματική μυκητιασική λοίμωξη, με δυσκολίες στη διάγνωση στους πρώτους, γεγονός που οδηγεί σε μη βέλτιστη αντιμετώπιση και καθυστερημένη θεραπεία. Με αυτό το δεδομένο, είναι επιτακτική η ανάγκη να μελετάται ενδελεχώς το ενδεχόμενο της θεραπείας σε ασθενείς ΜΕΘ που παρουσιάζουν στοιχεία λοίμωξης αναπνευστικού και απομόνωσης ασπέργιλλου από τις βρογχικές εκκρίσεις, με βάση και τον κλινικό αλγόριθμο που προσφάτως προτάθηκε<sup>100</sup>. Πάντως παράγοντες που φάνηκε ότι σχετίζονται περισσότερο με φτωχή πρόγνωση είναι: η διάσπαρτη λοίμωξη (θνητότητα 100%), η συν λοίμωξη (θνητότητα 78%) και η βακτηριακή πνευμονία (θνητότητα 78.5%)<sup>129</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infections in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old and very old patients. *Crit Care Med* 2009;37: 1634-41.
2. Concia E, Azzini AM, Conti M. Epidemiology, incidence and risk factors for invasive candidiasis in high-risk patients. *Drugs* 2009;69 (Suppl 1):5-14.
3. Vincent J-L, Rello J, Marshal J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323- 9.
4. Limper A, Knox K. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 96–128.
5. Dhillon R, Clark J. Fungal infections in the critically ill. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2011;1(4): 210-8.

6. Delaloye J, Thierry C. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014; 5: 161–9.
7. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(3):857e63.
8. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):205e16.
9. Morace G., Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics *Minerva Anestesiol* 2010;76:950-6.
10. Martin GS, Mannino DM. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
11. Beck-Saque, et al. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993 May; 167(5):1247-51.
12. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, et al. Is *Candida* really a threat in the ICU? *Opin. Crit. Care* 2008; 14: 600–4.
13. Darouiche R.O. *Candida* in the ICU. *Chest Med.* 2009;30 :287–293.
14. Pascale GD, Tumbarello M. Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis *Curr Opin Crit Care* 2015;21: 421–429.
15. Richards M, Edwards J, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999 May;27(5):887-92.
16. Vincent JL, Sakr Y, Charles L. Sprung et.al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study, *Crit Care Med* 2006; 34:344–353.
17. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012;38:1930–1945.
18. Quenot JP, Binquet Ch, Kara F, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study, *Critical Care* 2013; 17:R65.
19. Opal SM, Laterre PF, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial *JAMA* 2013;309(11):1154-62.
20. Ranieri VM, Taylor Thompson B, Barie PS. Drotrecogin Alfa (Activated) in Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2012; 366:2055-64.
21. Wisplinghoff H, Bischoff T, et al Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:309–17.
22. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ, et al Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010 Nov; 14(11):e954-66.
23. Zaoutis T, Argon J, Chu J et al. The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1232–9.
24. Baddley S, Stephens T, et al. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:29.
25. Arendrup M, Horn T, Frimodt-Moller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal *Infection* 2002; 30: 286-91.

26. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739–1746.
27. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials, *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(8):1110–22.
28. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56.
29. León Cr, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40:808–819.
30. Azoulay E, Timsit JF, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator associated pneumonia. *Chest* 2006; 129:110-7.
31. Blot S, Vandewoude K. Management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Drugs* 2004;64:2159–75.
32. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37.
33. Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, et al. Clinical features of candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor b1 deficiency. *Clin Infect Dis* 2014; 58:204–213.
34. Klotz SA, et al. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):401-6.
35. Bouza E, et al. Mixed bloodstream infections involving bacteria *Candida* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013 doi:10.1093/jac/dkt099.
36. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 6): 5–10.
37. Paramythiotou E, Frantzeskaki Fr, Flevari A, et al. Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat. *Molecules* 2014;19:1085-1119.
38. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz- Santana S, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:233–242.
39. Pfaller MA, Messera ShA, Moeta GJ. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *International Journal of Antimicrobial Agents* 38 ;2011 65–69.
40. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, et al. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 39, (4): 665-670.
41. Prowle J, Echeverri J, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Critical Care* 2011; 15:R100.
42. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839–845.
43. Banerjee SN, Emori TG. Secular Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1990. *National Nosocomial Surveillance System. Am J Med* 1991;91:86S-89S.

44. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, et al. Secular Trends of Hospital-Acquired Candidemia among Intensive Care Unit Patients in the United States during 1989–1999. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:627–30.
45. Marya D, Zilberberg, Shorr AF, et al. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2008; 29(10):978-980.
46. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining Incidence of Candidemia and the Shifting Epidemiology of Candida Resistance in Two US Metropolitan Areas, 2008–2013:Results from Population-Based Surveillance, *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0120452 March 30, 2015.
47. Fagan RP, Edwards JR, et al. Incidence Trends in Pathogen-Specific Central Line–Associated Bloodstream Infections in US Intensive Care Units, 1990–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(9):893-899
48. Meyer E, Geffers C, et al. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011 *Euro Surveill.* 2013;18(24):pii=20505.
49. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E343–E353.
50. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, et al. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy *PLOS* 2011; 6(9): e24198.
51. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units(Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med* 2014;40:1303–1312.
52. Colombo AL, Guimaraes Th, Sukienik T. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med*2014; 40:1489–1498.
53. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the artemis disk global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1366–1377.
54. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2016.
55. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, et al. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73:45–48.
56. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1206–1213.
57. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O50–O57.
58. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007):

- stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009; 115:4745–4752.
59. Pfaller M, Neofytos D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2012;74 :323–331.
  60. Holley A, Dulhunty J, Blot S, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; 33: 554.e1–554.e7.
  61. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013; 41:645–653.
  62. Pratikaki M, Platsouka E, et al. Epidemiology, risk factors for and outcome of candidaemia among non-neutropenic patients in a Greek intensive care unit. *Mycoses* 2009;54:154-161.
  63. Peman S, et.al Epidemiology, species distribution and in vivo antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicenter prospective survey. *J Antimicrob Chemotherapy* 2012;67:1181-1187.
  64. Nieto MC, Cisterna TR. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2015;81:34–40.
  65. Vogiatzi L, Iliá S, Sideri G, et al. Invasive candidiasis in pediatric intensive care in Greece: a nationwide study. *Intensive Care Med* 2013; 39:2188–2195.
  66. Guinea J, Zaragoza O, et al. Molecular Identification and Antifungal Susceptibility of Yeast Isolates Causing Fungemia Collected in a Population-Based Study in Spain in 2010 and 2011 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* March 2014 ;58 :1529–1537.
  67. Dimopoulos G, et al. *Candida albicans* versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: Differences in risk factors and outcome. *Anal.* 2008; 106: 523–529.
  68. Leroy O, et al. Comparison of albicans non-albicans candidemia in French intensive care units *Critical Care* 2010;14:R98.
  69. Pfaller M, Diekema D, et al. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Microbiol. Rev.* 2007; 20:133–163.
  70. Playford E, Marriott G, Nguyen D, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Care Med.* 2008;36: 2034–2039.
  71. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *Journal of Infection* 2008; 56: 126-129.
  72. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011; 532–538.
  73. Arendrup MC, Sulim S, Holm A. Diagnostic Issues, Clinical Characteristics, and Outcomes for Patients with Fungemia. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011;3300–3308.

74. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 64: 625–629.
75. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 2012;40:813–822.
76. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612–1618.
77. Ostrosky-Zeichner L. *Candida glabrata* and FKS mutations: witnessing the emergence of the true multidrug-resistant *Candida*. *Clin Infect Dis* 2013;56:1733–1734.
78. Maubon D, et al. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? *Intensive Care Med* 2014;40:1241–1255.
79. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L et al. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis* 2006; 42:938–944.
80. Kontoyiannis DP, Lewis RE, et al. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002; 359:1135–1144.
81. Silva S, Negri M, Henriques M, et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36:288–305.
82. Arendrup M, Perlin D, et al. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(6): 484–492.
83. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1724–1732.
84. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199–1203.
85. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008–2011. *Clin Infect Dis* 2012;55:1352–1361.
86. Shields RK, Hong Nguyen M, et al. Caspofungin MICs Correlate with Treatment Outcomes among Patients with *Candida glabrata* Invasive Candidiasis and Prior Echinocandin Exposure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* August 2013; 57: 3528–3535.
87. Ryan K. Shields, Hong Nguyen, et al. Abdominal Candidiasis Is a Hidden Reservoir of Echinocandin Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; 58: 7601–7605.
88. Jensen RH, Johansen HK, Søes LM, et al. Post-treatment antifungal resistance among colonising *Candida* isolates in candidaemia patients: preliminary results from a systematic multi-centre study. 2014;10: 45.
89. Pappas PG, Kauffman CA, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503–535.

90. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microb Infect* 2012; 18(Suppl 7):19–37.
91. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, et al. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009;37(6):522–527.
92. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al. NORGAS Group, the Norwegian Yeast Study Group Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002 ;30:541–547.
93. Lee SC, Fung CP, Chen HY, et al. *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(1):23–27.
94. Rebolledo M, Sarria JC. Intraabdominal fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(5):441–446.
95. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:195–199.
96. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. *Candida* peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg* 2011; 35:2650–2659.
97. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137:1341–1346.
98. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34:646–652.
99. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:1601–1610.
100. Blot SI, Taccone FS, et al. A clinical Algorithm to diagnose invasive aspergillosis in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186:56-64.
101. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1694–1703.
102. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870-84.
103. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006;91:986-9.
104. Shaukat A, Bakri F, Young P, et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Mycopathologia* 2005; 159:181-8.
105. Stergiopoulou T, Meletiadis J, Roilides E, et al. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 2007;127:349-55.
106. Nash G, Irvine R, Kerschmann RL, et al. Pulmonary aspergillosis in acquired immune deficiency syndrome:autopsy study of an emerging pulmonary complication of human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997;28:1268-75.

107. Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM, et al. Fulminant mulch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2007;45:673-81.
108. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:109-24.
109. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The Impact of Culture Isolation of *Aspergillus* Species: A Hospital Based Survey of Aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1824–33.
110. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013;13(3):260-8.
111. Wauters J, Baar I, Meersseman Ph, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2012;38:1761–1768.
112. Dutkiewicz R, Hage ChA. *Aspergillus* Infections in the Critically Ill. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7: 204–209.
113. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27–34.
114. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1091- 1100.
115. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:233-242.
116. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect*. 2012;65:453-464.
117. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101-1111.
118. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:44-69.
119. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:220-229.
120. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1559-1567.
121. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National



- Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813–1821.
122. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Supplement 2): 54-61.
  123. Barberan J, Alcazar B, Malmierca E, et al. Repeated *Aspergillus* isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection? *BMC Infectious Diseases* 2012; 12:295.
  124. Meersseman W. Invasive aspergillosis in the ICU: an emerging disease. *Intensive Care Medicine* 2007;33:1679–81.
  125. Khasawneh F, et.al. Isolation of aspergillus in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. *J Crit Care* 2006;21:322–327.
  126. Vandewoude KH, Blot SI. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Critical Care* 2006; 10:R31.
  127. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, et al. Isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Critical Care* 2005, 9:R191-R199.
  128. Meersseman W, Vandecasteele SJ. Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy, *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 621–625.
  129. Cornillet A, Camus C, Nimubona S. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey, *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:577–84.
  130. Taccone FS, Van den Abeele A. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Critical Care* 2015; 19:7.
  131. Tortorano S, et.al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). *Mycoses* 2012;55:73-79.
  132. Patterson TF, Thompson GR. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2016.
  133. Dimopoulos G, Armaganidis A. Invasive Aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci* 2012;12:72.
  134. Garbino J, Fluckiger U, Elzi L, et al. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching Hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1366–1371.
  135. Russo A, Falcone M, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Non-Neutropenic Patients: Analysis of a 14-Month Prospective Clinical experience. *Journal of chemotherapy* 2011;23:1-5.
  136. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses* 2011, 54(5):e301–e312.

**Author Disclosures:**

Authors Schizodimos Th and Soulountsi V have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

**Corresponding author:**

Soulountsi  
Exohi  
Thessaloniki,  
e-mail: vsoulou@yahoo.gr

Vasiliki,  
570

MD,  
10,  
Greece