



Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης



Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν"
Λοιμωξιολογικό Ιατρείο, Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν"

Διδακτορική διατριβή

**«Μελέτη της αναγκαιότητας της προληπτικής
αντιμικροβιακής αγωγής πληθυσμών υψηλού
κινδύνου για ανάπτυξη λοιμώξεων»**

Κωσταντίνος Βαρδάκας

Ειδικός Παθολόγος

Επιβλέπων Καθηγητής:

Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Κρήτης

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

Δημήτριος Γεωργόπουλος, Καθηγητής ΜΕΘ, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Κρήτης

Εμμανουήλ Κογιεβίνας, Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Διδακτορική διατριβή

Κωσταντίνου Βαρδάκα

**«Μελέτη της αναγκαιότητας της προληπτικής
αντιμικροβιακής αγωγής πληθυσμών υψηλού κινδύνου για
ανάπτυξη λοιμώξεων»**

Επιβλέπων Καθηγητής:

**Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Κρήτης**

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

**Δημήτριος Γεωργόπουλος, Καθηγητής ΜΕΘ, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Εμμανουήλ Κογιεβίνας, Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	14
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Επιδημιολογία μυκητιασικών λοιμώξεων	25
Εν τω βάθει καντιντίαση και ασπεργίλλωση: το μέγεθος της ασθένειας	27
Η παγκόσμια τάση κατανομής των ειδών <i>Candida</i>	32
Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μυκητιασικών λοιμώξεων	37
Η εξέλιξη των παραγόντων κινδύνου με την πάροδο του χρόνου	42
Πρόληψη μυκητιάσεων και καντιντιάσεων.....	46
Συσχέτιση αντιμυκητιασικής προφύλαξης με την αύξηση των λοιμώξεων από είδη <i>non-albicans</i>	51
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	57
1 ^η Μετα-ανάλυση: Σύγκριση της φλουконаζόλης και της ιτρακοναζόλης ως προφυλακτική αγωγή σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες για την αποφυγή λοιμώξεων από μύκητες.....	57
2 ^η Μετα-ανάλυση: Η χρήση των αζολών ως προφύλαξη έναντι μυκητιασικών λοιμώξεων σε χειρουργικούς ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας.....	76
Μελέτη ασθενών-μαρτύρων για την ανεύρεση παραγόντων	

κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας σε ασθενείς που χρηζουν νοσηλεία σε ΜΕΘ στην Ελλάδα.....	104
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	123
ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	142
ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ	144

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΚΩΝΣΤΑΤΙΝΟΣ Ζ. ΒΑΡΔΑΚΑΣ, MD

Διεύθυνση: Μαυροκορδάτου 10-12, 17235 Δάφνη, Αθήνα

Τηλέφωνο +306947939600, +302121005646

E-mail: kzv1@hotmail.com, k.vardakas@aibs.gr

Ημερομηνία γέννησης: 03/01/1978

Φύλο: άρρεν

Οικογενειακή κατάσταση: παντρεμένος

Εθνικότητα: Ελληνική

Κατάσταση υγείας: άριστη

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Δεκέμβριος 2002 Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού

Πανεπιστημίου, Αθήνα

Ιούνιος 1995 Απολυτήριο Λυκείου, 1^ο Γενικό Λύκειο Κοζάνης

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Δεκέμβριος 2010 Ειδικότητα Παθολογίας

Απρίλιος 2006 – Οκτώβριος 2010 Ειδικευόμενος Παθολογίας, Παθολογική Κλινική,

ΓΝΘ «Γ. Γεννηματάς», Θεσσαλονίκη

Φεβρουάριος 2003 – Μάιος 2003 Ειδικευόμενος Παθολογίας, Παθολογική Κλινική,

ΓΝΝ Κοζάνης «Μαμάτσειο», Κοζάνη

Μάιος 2003 – Ιούνιος 2004 Αγροτικός Ιατρός, Υπηρεσία Υπαίθρου, ΓΝΝ Κοζάνης

«Μαμάτσειο», ΚΥ Σερβίων, ΠΙ Πλατανορέυματος

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μάρτιος 2011- σήμερα Νοσοκομείο Mediteraneo, Ειδικός Παθολόγος, εισαγωγή και νοσηλεία ασθενών

Φεβρουάριος 2011 – σήμερα ΣΟΣ ιατροί, Ειδικός Παθολόγος

Μάιος 2005 – Φεβρουάριος 2006 Ιατρός Στρατιωτικών Μονάδων, 403 ΓΣΝ

Κοζάνης, Ελληνικός Στρατός

Νοέμβριος 2004 – Απρίλιος 2005 Εφημερεύων Ιατρός, Παλλάδιο Θεραπευτήριο,

Μελίσσια, Αθήνα

Μάρτιος 2003 – Ιούνιος 2004 Εφημερεύων Ιατρός, Ψυχιατρική Κλινική «Ν.

Σπινάρης», Κοζάνη

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Ιούνιος 2009 – Οκτώβριος 2010 Σχεδιασμός, εκτέλεση και ανάλυση κλινικών

μελετών στις νοσοκομειακές λοιμώξεις, ΜΕΘ, ΓΝΘ Γ. Γεννηματάς, Θεσσαλονίκη

Σεπτέμβριος 2007 – Σεπτέμβριος 2010 Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης,

υποψήφιος διδάκτωρ με θέμα «Μελέτη της αναγκαιότητας της προληπτικής

αντιμικροβιακής αγωγής πληθυσμών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη λοιμώξεων»

2006 – σήμερα Επιστημονικός Συνεργάτης και Αναπληρωματικό μέλος της

Επιτροπής Έρευνας, Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών, Αθήνα

2004 – σήμερα, Κλινική Έρευνα: σχεδιασμός, εκτέλεση και ανάλυση κλινικών

μελετών στις νοσοκομειακές λοιμώξεις, Gram θετικές λοιμώξεις, μυκητιασικές

λοιμώξεις και αντιμικροβιακή προφύλαξη, Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών,

Αθήνα

Οκτώβριος 2001 – Μάρτιος 2002, 2^η Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, συμμετοχή ως φοιτητής στην εκτέλεση 2 πρωτοκόλλων υπό την καθοδήγηση του Αναπληρωτή Καθηγητή Ν. Νανά σε χοίρους.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Συγγραφή 17 ανασκοπήσεων σε αγγλόφωνα περιοδικά

Οκτώβριος 2007 – Ιανουάριος 2008, Καθηγητής Πρώτων Βοηθειών, Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης Τριανδρίας, Θεσσαλονίκη

Φεβρουάριος 2007 – Ιούνιος 2007, Καθηγητής Πρώτων Βοηθειών, Ινστιτούτο Επαγγελματικής Κατάρτισης Θέρμης, Θεσσαλονίκη

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Μελέτη της αναγκαιότητας της προληπτικής αντιμικροβιακής αγωγής πληθυσμών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη λοιμώξεων»

Επιβλέπων καθηγητής Γ. Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

BMC Microbiology

BMC Research Notes

Expert Opinion on Pharmacotherapy

Expert Review of Anti-infective Therapy

Expert Reviews of Anti-Cancer Therapy

Journal of Chemotherapy

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΑ ΑΡΘΡΑ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ PUBMED

- 1) Falagas ME, Roussos N, **Vardakas KZ**. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients including the critically ill in various parts of the world: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases, in print*.
- 2) Siempos II, **Vardakas KZ**, Kiriakopoulos C, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Shock, 2010;33(6):590-601*.
- 3) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Falagas ME. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Pantón-Valentine leukocidin. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2009;13(12):1-10*.
- 4) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe CA-MRSA pneumonia. *European Respiratory Journal, 2009;34(5):1148-58*
- 5) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Falagas ME. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Neurology, 2009;16(6):662-73*.
- 6) **Vardakas KZ**, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampli EP, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and

- outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009;15(3):289-92.
- 7) **Vardakas KZ**, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 2008;179(12):1269-77.
 - 8) **Vardakas KZ**, Kioumis I, Falagas ME. Association of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of linezolid with infection outcome. *Current Drug Metabolism*, 2009;10(1):2-12.
 - 9) Falagas ME, Giannopoulou KP, **Vardakas KZ**, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infectious Diseases*, 2008;8(9):543-52.
 - 10) Falagas ME, **Vardakas KZ**. Benefit-risk assessment of linezolid for serious gram-positive bacterial infections. *Drug Safety*, 2008;31(9):753-68.
 - 11) Siempos II, **Vardakas KZ**, Kopterides P, Falagas ME. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008;62(4):661-8.
 - 12) **Vardakas KZ**, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008;80(3):344-51.
 - 13) Siempos II, **Vardakas KZ**, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *British Journal of Anaesthesia*, 2008;100(3):299-306.
 - 14) Falagas ME, Siempos II, **Vardakas KZ**: Linezolid versus a glycopeptide or β -lactam for the treatment of Gram-positive bacterial infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infectious Diseases* 2008;8(1):53-66.
 - 15) Falagas ME, **Vardakas KZ**, Samonis G. Decreasing the incidence and impact of infections in neutropenic patients: evidence from meta-analyses of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*, 2008;24(1):215-235.
 - 16) Siempos II, **Vardakas KZ**, Kopterides P, Falagas ME: Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine*, 2007;35:2843–2851.
 - 17) **Vardakas KZ**, Ntziora F, Falagas ME. Linezolid: effectiveness and safety for approved and off-label indications. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, 2007;8(14):2381-400.
 - 18) Falagas ME, Karveli EA, Siempos II, **Vardakas KZ**: Acinetobacter infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiology and Infection*, 2008;136(8) ;1009-1019.
 - 19) **Vardakas KZ**, Siempos II, Falagas ME: Diabetes mellitus as a risk factor for hospital-acquired pneumonia and its associated mortality. *Diabetes Medicine*, 2007;24(10):1168-71.
 - 20) Falagas ME, **Vardakas KZ**, Vergidis PI: Under-diagnosis of common chronic diseases: prevalence and impact on human health. *Journal of International Clinical Practice*, 2007;61(9):1569-1579.

- 21) Fragoulis KN, **Vardakas KZ**, Falagas ME. World Wide Web resources on urogenital infections. *Nephrology Dialysis and Trasplantation*, 2007;22(10):3046-7.
- 22) Falagas ME, Gianopoulou KP, Ntziora F, **Vardakas KZ**: Daptomycin for the treatment of patients with endocarditis and/or bacteremia: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007;60(1): 7–19.
- 23) Falagas ME, Mourtzoukou EG, **Vardakas KZ**: Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine*, 2007;101(9):1845-1863.
- 24) Rafailidis PI, Kakisi OK, **Vardakas KZ**, Falagas ME: Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer*, 2007;109(11):2182–2189.
- 25) Siempos II, **Vardakas KZ**, Manta KG, Falagas ME: Carbapenems for treatment of immunocompetent adult patients with hospital-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Respiratory Journal*, 2007;29(3):548-560.
- 26) Falagas ME, **Vardakas KZ**, Athanassiou S: Heparin for treatment of septic thrombophlebitis. *European Journal of Pharmacology*, 2007;557(2-3):93-98.
- 27) Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, **Vardakas KZ**: Linezolid for the treatment of bone and joint infections in adults. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2007;27:33-39.
- 28) Falagas ME, Matthaiou DK, **Vardakas KZ**. Fluoroquinolones vs beta-lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006;81(12):1553-1566.
- 29) Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, **Vardakas KZ**. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006;58(2):273-280.
- 30) Falagas ME, **Vardakas KZ**: Anti-cytomegalovirus (CMV) prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2006;12(7):603-605.
- 31) **Vardakas KZ**, Samonis G, Michalopoulos A, Karavasiou A, Falagas ME: Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Critical Care Medicine*, 2006;34(4):1216-1224.
- 32) Rellos K, Falagas ME, **Vardakas KZ**, Sermaides G, Michalopoulos A. Outcome of critically ill oldest-old patients (aged 90 and older) admitted to the intensive care unit. *Journal of the American Geriatric Society*, 2006;54(1):110-114.
- 33) **Vardakas KZ**, Michalopoulos A, Falagas ME: Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematologic malignancies: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Haematology*, 2005;131(1):22-28.
- 34) **Vardakas KZ**, Soteriades ES, Chrysanthopoulou S, Papagelopoulos EJ, Falagas ME. Perioperative anti-infective prophylaxis with teicoplanin compared to cephalosporins in orthopedic and vascular surgery involving prosthetic material. *Clinical Microbiology and Infection*, 2005;11(10):775-77.
- 35) Bliziotis IA, Samonis G, **Vardakas KZ**, Chrysanthopoulou S, Falagas ME: Effect of aminoglycoside/beta-lactam combination therapy versus beta lactam

monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2005;41(2):149-158.

- 36) **Vardakas KZ**, Samonis G, Bliziotis IA, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. The role of glycopeptides as part of the empirical treatment in febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infectious Diseases*, 2005;5(7):431-439.

ΑΡΘΡΑ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

- 1) **Vardakas KZ**, Mavros M, Roussos N, Falagas ME. Vancomycin for treatment of gram positive infections: a meta-analysis of randomized controlled trials.

ΓΡΑΜΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΕΚΛΟΘΗ

- 1) **Vardakas KZ**, Siempos II, Falagas ME. Study conclusions should reflect results - author reply. *Canadian Medical Association Journal*, 2009;180(7):738.
- 2) Falagas ME, **Vardakas KZ**, Mourtzoukou EG: Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine*, 2008;102(4):627.
- 3) **Vardakas KZ**, Falagas ME. Interpreting the findings of a cohort study of bacteremic patients with community acquired pneumonia. *Chest*, 2007;132(5):1715-6.
- 4) Falagas ME, **Vardakas KZ**: Liposomal amphotericin B as antifungal prophylaxis in bone marrow transplant patients. *American Journal of Hematology*, 2006;81(4):299-300.
- 5) Falagas ME, **Vardakas KZ**, Michalopoulos A. In meta-analysis itraconazole is superior to fluconazole for prophylaxis of systemic fungal infection in the treatment of haematological malignancy - response to Prentice et al. *British Journal of Haematology*, 2006;132(5):658-9.

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

Vardakas KZ, Samonis G, Falagas ME. Meta-analyses in the field of neutropenic fever. In: Akova M, et al (ed). *Infectious complications of neutropenic patients* (in press).

ABSTRACTS ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- 1) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Antypa E, Pappas E, Kechagioglou G, Antoniadou E. Risk factors for the development of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia infections in critically ill patients. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2010.
- 2) **Vardakas KZ**, Mavros M, Roussos N, Falagas ME. Vancomycin for treatment of gram positive infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2010.
- 3) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Antypa E, Grammatikos A, Chasou, E, Antoniadou E. Risk factors for the development of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia infections in critically ill patients. 30th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 2010

- 4) Siempos II, **Vardakas KZ**, Kiriakopoulos C, Ntaidou TK, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), May 2009.
- 5) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Falagas ME. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Pantón-Valentine leukocidin. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), May 2009.
- 6) **Vardakas KZ**, Matthaïou DK, Falagas ME. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *48th ICAAC / 46th IDSA Annual Meeting*, Washington DC, October 2008.
- 7) **Vardakas KZ**, Michalopoulos A, Kiriakidou K, Siamplici E, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics, and outcomes in immunocompetent critically ill patients. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2008.
- 8) Falagas ME, Giannopoulou K, **Vardakas KZ**, Dimopoulos G, Karageorgopoulos D. Comparison of antibiotics with placebo for the treatment of presumed acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2008.
- 9) Siempos II, **Vardakas KZ**, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), April 2008
- 10) Falagas ME, Siempos II, **Vardakas KZ**. Linezolid versus a glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: a metaanalysis of randomised controlled trials. 25th International Congress of Chemotherapy (ICC)/17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Munich, Germany, April 2007.
- 11) Rafailidis PI, Kakisi OK, **Vardakas KZ**, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy. 25th International Congress of Chemotherapy (ICC)/17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Munich, Germany, April 2007.
- 12) Falagas ME, Karveli EA, Siempos II, **Vardakas KZ**. Acinetobacter infections: a growing threat for critically ill patients. 25th International Congress of Chemotherapy (ICC)/17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Munich, Germany, April 2007.
- 13) Falagas ME, Matthaïou DK, **Vardakas KZ**. Fluoroquinolones versus β -lactams for the empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, September 2006.
- 14) **Vardakas KZ**, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, September 2006.

- 15) Michalopoulos A, **Vardakas KZ**, Samonis G, Nikita D, Soteriades E, Rellos K, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical ICU patients: a meta-analysis. 18th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Amsterdam, Netherlands, September 2005.
- 16) Rellos K, Falagas ME, **Vardakas KZ**, Sermaides G, Fotakis D, Papacharalabous V, Michalopoulos A. Outcome of critically oldest old patients (age \geq 90 years) admitted to the ICU. 18th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Amsterdam, Netherlands, September 2005.
- 17) **Vardakas KZ**, Soteriades E, Chrysanthopoulou S, Papagelopoulos PJ, Falagas ME. Perioperative anti-infective prophylaxis with teicoplanin or second generation cephalosporins in vascular and orthopedic surgery involving prosthetic material: a meta-analysis of randomised controlled trials. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April 2005.
- 18) Bliziotis I, Samonis G, **Vardakas KZ**, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside/beta-lactam combination therapy versus beta lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomised controlled trials. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April 2005.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ανευρίσκονται μέχρι τώρα 620 φορές ως αναφορές σε δημοσιευμένα άρθρα διεθνών περιοδικών που κατατάσσονται στον δείκτη αξιολόγησης Thompson Scientific (Institute of scientific Information – ISI), Philadelphia, Pennsylvania.

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

- 1) «Κορτικοειδή για οξεία μικροβιακή μηνιγγίτιδα», 6^ος Διάλογος στις Λοιμώξεις, Αθήνα, Νοέμβριος 2010
- 2) «Αντιβιοτικά ή πλασέμπο για την οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα» Απρίλιος 2008, 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain.
- 3) «Υποφυσιακή Αποπληξία», Απρίλιος 2002, 8^ο Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, υπό την επίβλεψη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Γ. Γερολουκά-Κωστοπαναγιώτου
- 4) «Επείγουσα αντισύλληψη» Μάρτιος 2002, 1^η Γυναικολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, υπό την εποπτεία το Αναπληρωτή Καθηγητή Γ. Καλλιπολίτη
- 5) «Καρκίνος Παχέος εντέρου: συμπτώματα και διάγνωση» Απρίλιος 2001, 3^η Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΘΑ Σωτηρία, υπό την εποπτεία του Επίκουρου Καθηγητή Κ. Συρίγου.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1) 20^h European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2010, Vienna, Austria
- 2) 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2009, Helsinki, Finland

- 3) 48th International Congress of Antimicrobial Agents of Chemotherapy (ICAAC) and 46th Annual meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2008, Washington, USA
- 4) 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2008, Barcelona, Spain.
- 5) The 5th Top Ten of Infections, February 2009, Athens, Greece
- 6) The 4th Top Ten of Infections, March 2008, Athens, Greece
- 7) The 3rd Top Ten of Infections, March 2007, Athens, Greece
- 8) The 2nd Top Ten of Infections, February 2006, Athens, Greece

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΣ

- 1) ESCMID/ESPID Postgraduate Education Course “Diagnosis and treatment of fungal infections”, 2009, Thessaloniki, Greece
- 2) Μετεκπαιδευτικά μαθήματα στον διαβήτη και την ενδοκρινολογία, 2004, Αθήνα

ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΡΟΣΟΝΤΑ

Ξένες γλώσσες:

Αγγλικά : 1) Cambridge First Certificate in English, Δεκέμβριος 1991

2) Cambridge Certificate in Advanced English, Ιούνιος 1996

Γερμανικά: Goethe Institut Zertifikat Deutsch als Fremdsprache, Αύγουστος 1994

H/Y: Word, Excel, Power point, Internet explorer

HOBBIES

Διάβασμα, σκάκι, θέατρο, ποδόσφαιρο

REFERENCES

1. Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας

Παθολογική και Αιματολογική Κλινική,

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Τ.Θ. 1352, ΠΕΠΑΓΝΗ Ηράκλειο

Τηλ: +30 2810-392805, FAX: +30 2810-392426

2. Ματθαίος Φαλάγγας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Διευθυντής, Λοιμωξιολογικό Ιατρείο, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»

Διευθυντής Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών

Νεαπόλεος 9, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα

Τηλ. +302106839600, fax: +302106839605

3. Κωνσταντίνος Χατζηγώγος, Παθολόγος

Διευθυντής, Παθολογική Κλινική ΓΝΘ «Γεννηματάς»

Εθνικής Αμύνης 41, 54644 Θεσσαλονίκη

Τηλ. +302310963120, fax +302310210401

4. Θεόδωρος Μουντοκαλάκης, τέως Καθηγητής Παθολογίας

3^η Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

ΓΝΘΑ «Σωτηρία», Λεωφόρος Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα

Τηλ: +302107719975, fax +302107778838

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων Καθηγητή κύριο Γεώργιο Σαμώνη, όπως επίσης και τον Διευθυντή του Λοιμωξιολογικού Ιατρείου του Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Ματθαίο Φαλάγγα, για την καθοριστική συμβολή τους τόσο στο σχεδιασμό της ερευνητικής εργασίας, όσο και στην συνεχή καθοδήγηση τους κατά την αξιολόγηση των επιστημονικών δεδομένων και την συγγραφή των επιστημονικών άρθρων. Η εμπειρία τους και οι γνώσεις τους σχετικά με τον τομέα των λοιμώξεων κατεύθυναν την παρούσα διδακτορική διατριβή και την κατέστησαν αποδοτική ώστε να οδηγεί σε συμπεράσματα που πιθανόν να συμβάλουν στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων με κύριο σκοπό την πρόληψη αυτών και, όταν αυτό δεν καθίσταται εφικτό, την άμεση αντιμετώπισή τους.

Επιπλέον, με βοήθησαν να διαμορφώσω μια σωστή νοοτροπία όσον αφορά στην επιστημονική μου σκέψη και δράση, η οποία και θα αποτελέσει πολύτιμο εφόδιο για το μέλλον. Ιδιαίτερα καθοριστική για την περαιτέρω εξέλιξη μου στον τομέα της έρευνας και τη συγγραφή επιστημονικών άρθρων υπήρξε η συνεργασία μου με τον Καθηγητή κύριο Ματθαίο Φαλάγγα ο οποίος αποτελεί για μένα πρότυπο επιστήμονα και ερευνητή. Από την αρχή της συνεργασίας μας μου έδειξε ότι οι στόχοι επιτυγχάνονται με υπομονή, επιμονή, και

εντατική εργασία. Στην κατεύθυνση αυτή βοήθησε σημαντικά και ο Επίκουρος Καθηγητής, κύριος Ελπιδοφόρος Σωτηριάδης που μου δίδαξε πολλά θέματα στον τομέα της επιδημιολογίας και επικέντρωσε την προσοχή μου σε ζητήματα καίριας σημασίας για τη συγγραφή μιας επιστημονικής εργασίας.

Ένα κομμάτι της παρούσας ερευνητικής εργασίας δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την υποστήριξη και βοήθεια του Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν, κύριου Αργύρη Μιχαλόπουλου, ο οποίος μας έδωσε ευγενικά τη δυνατότητα να εξετάσουμε ως ανεξάρτητοι παρατηρητές τους φακέλους των ασθενών με καντινταιμία που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ κατά το χρονικό διάστημα από το 2001 ως το 2007, παρέχοντάς μας κάθε διευκόλυνση στο αναδρομικό σκέλος της μελέτης.

Σημαντική ήταν και η συμβολή του κυρίων Δημήτριου Γεωργόπουλου, Καθηγητή ΜΕΘ και Εμμανουήλ Κογιεβίνα, Καθηγητή Επιδημιολογίας, οι οποίοι με χαρά δέχτηκαν να συμμετέχουν στην τριμελή επιτροπή και στη συνέχεια διάβασαν και διόρθωσαν με επιμέλεια το κείμενο της διατριβής. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ελένη Παπαδάκη, καθηγήτρια Αιματολογίας, τον κύριο Δημήτριο Μαυρουδή, καθηγητή Ογκολογίας, τον κύριο Εμμανουήλ Γαλανάκη, επίκουρο καθηγητή Παιδιατρικής και τον

κύριο Αχιλλέα Γκίκα, καθηγητή Παθολογίας, οι οποίοι συμμετείχαν στην επταμελή επιτροπή που αξιολόγησε την παρουσίαση της διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους συναδέλφους και επιστημονικούς συνεργάτες του Άλφα Ινστιτούτου Βιοϊατρικών Επιστημών (ΑΙΒΕ) για τη συνεργασία και την αμέριστη συμπαράσταση τους στα πρώτα μου ερευνητικά βήματα: Σοφία Κασιάκου, Πέτρο Ραφαηλίδη, Αναστάσιο Καπασκέλη και Ιωάννη Μπληζιώτη. Επίσης στους συναδέλφους Δημήτριο Ματθαίου, Κλεονίκη Κυριακίδου και Δρόσο Καραγεωργόπουλο για τη βοήθειά τους στη συλλογή των δεδομένων της παρούσας διδακτορικής διατριβής, όπως και τους στατιστικολόγους Αντωνία Καραβάσιου, Ελένη Σιάμπλη και Γεώργιο Σερμαϊδη για την συνεισφορά τους στην στατιστική επεξεργασία των συλλεχθέντων στοιχείων.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Ζήση και Αναστασία, χωρίς την αγάπη και την υποστήριξη των οποίων το όνειρο της Ιατρικής Σχολής δε θα είχε ποτέ πραγματοποιηθεί, καθώς επίσης τη σύζυγό μου, Κωστούλα, για τη ψυχολογική στήριξη και την κατανόηση που έδειξε ώστε να φέρω εις πέρας αυτή την προσπάθεια. Όλοι τους αποτελούν πηγή έμπνευσης και δύναμης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων για την ανεύρεση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας σε ασθενείς που χρήζουν νοσηλεία σε ΜΕΘ στην Ελλάδα

Ο σκοπός της μελέτης ασθενών-μαρτύρων ήταν να καθορίσουμε τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας σε ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) για περισσότερες από 48 ώρες και να μελετήσουμε τον πιθανό τροποποιητικό ρόλο της προφυλακτικής χορήγησης αντιμυκητικών στην έκβαση της καντινταιμίας. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν καντινταιμία στη ΜΕΘ αντιστοιχήθηκαν με μια ομάδα ελέγχου σύμφωνα με πέντε χαρακτηριστικά: τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, την ηλικία, την κλινική από την οποία εισήλθαν στη ΜΕΘ, το έτος εισαγωγής και το φύλο. Σαράντα πέντε ασθενείς εγγράφηκαν στη μελέτη. Η επίπτωση της καντινταιμίας ήταν 0.6 περιπτώσεις/1000 ασθενείς-ημέρες. Η *Candida albicans* ήταν το στέλεχος που απομονώθηκε συχνότερα ακολουθούμενη από την *C. tropicalis*. Οι παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με καντινταιμία στην μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν ο αποικισμός με *Candida*, τα χειρουργεία του γαστρεντερικού, η διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, η ολική παρεντερική διατροφή, ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <1000/μl την ημέρα της θετικής καλλιέργειας και ο σακχαρώδης διαβήτης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ο αποικισμός με *Candida* και τα

χειρουργεία του γαστρεντερικού ήταν οι παράγοντες που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση καντινταιμίας. Η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών δε σχετίστηκε με καλύτερη έκβαση, αλλά ούτε και με εμφάνιση καντινταιμίας από είδη non-*albicans*. Η θνητότητα στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο ήταν 40% και 66.7%, αντίστοιχα. Η θνητότητα που σχετίστηκε με την καντινταιμία ήταν 20%. Η αποτυχία της θεραπείας της καντινταιμίας ήταν ο μοναδικός παράγοντας που συσχετίστηκε με τη θνητότητα ($p=0.008$). Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει πως η καντινταιμία εμφανίζεται σε ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια και νόσους τελικού σταδίου και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

1^η Μετα-ανάλυση: Σύγκριση της φλουκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης ως προφυλακτική αγωγή σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες για την αποφυγή λοιμώξεων από μύκητες

Η πρώτη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών πραγματοποιήθηκε για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της προφυλακτικής χορήγησης της φλουκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Τα δεδομένα προήλθαν από το PubMed, το Current Contents, το Cochrane Central Register for Controlled Trials και άλλες βιβλιογραφικές αναφορές. Πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές

δοκιμές (TKΔ) συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των TKΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν φλουκοναζόλη αποσύρθηκαν από τις μελέτες λόγω παρενεργειών σε σύγκριση με την ιτρακοναζόλη [odds ratio (OR) 0.27, 95% confidence interval (CI) 0.18–0.41]. Αντίθετα, η φλουκοναζόλη σχετίστηκε με την εμφάνιση περισσότερων μυκητιάσεων συνολικά (OR 1.62, 95% CI: 1.06–2.48). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις τεκμηριωμένες μυκητιάσεις (OR 1.51, 95% CI: 0.97–2.35), τις εν τω βάθει μυκητιάσεις (OR 1.44, 95% CI: 0.96–2.17), την ολική θνητότητα (OR 0.89, 95% CI: 0.63–1.24) και τη θνητότητα που σχετίζεται με τις μυκητιάσεις (OR 1.30, 95% CI: 0.75–2.25). Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης υποδεικνύουν πως παρά το γεγονός ότι η ιτρακοναζόλη είναι ανώτερη της φλουκοναζόλης στην πρόληψη των μυκητιάσεων στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, η χρήση της μπορεί να περιοριστεί αρκετά λόγω παρενεργειών που δεν γίνονται καλά ανεκτές από τους ασθενείς.

2^η Μετα-ανάλυση: Η χρήση των αζολών ως προφύλαξη έναντι μυκητιασικών λοιμώξεων σε χειρουργικούς ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας

Ο σκοπός της δεύτερης μετα-ανάλυσης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των προφυλακτικά

χορηγούμενων αζολών σε ασθενείς χειρουργικών ΜΕΘ με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση μυκητιάσεων. Τα δεδομένα προήλθαν από το PubMed, το Current Contents, και το Cochrane Central Register for Controlled Trials και άλλες βιβλιογραφικές αναφορές. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ΤΚΔ που συνέκριναν κάποια αζόλη με το εικονικό φάρμακο. Έξι ΤΚΔ συμπεριλήφθηκαν στην κύρια ανάλυση. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Οι ασθενείς που έλαβαν προφυλακτική αγωγή ανέπτυξαν λιγότερα επεισόδια καντιναιμίας (OR 0.28, 95% CI: 0.09–0.86), εν τω βάθει (OR 0.26, 95% CI 0.12–0.53), και επιπολής (OR 0.22, 95% CI: 0.11–0.43) μυκητιάσεις. Δεν παρατηρήθηκε ελάττωση στη θνητότητα των ασθενών που έλαβαν προφυλακτική αγωγή (OR 0.74, 95% CI: 0.52–1.05). Δεν υπήρχε διαφορά στις παρενέργειες μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων (OR 1.28, 95% CI 0.82–1.98). Παρά τους περιορισμούς της, τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης υποδεικνύουν ότι η προφυλακτική χορήγηση αζολών σε χειρουργικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου σχετίζεται με την εμφάνιση λιγότερων μυκητιάσεων (με καλό προφίλ ασφάλειας), η οποία όμως δε συνοδεύεται με στατιστικά σημαντική παράλληλη μείωση της θνητότητας.

ABSTRACT

Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients

The objective of the case-control study was to determine the risk factors for development of candidemia in patients requiring intensive care unit (ICU) treatment for more than 48h and to study the possible role of antifungal prophylaxis in the development and outcome of candidemia. Patients admitted to the medical-surgical ICU who developed candidemia after at least 48h were matched to a control group of ICU patients according to five variables: length of ICU stay until development of candidemia, age, admission department (medical, surgical, and ICU), admission year and sex. Forty-five patients with candidemia were enrolled in the study (incidence of candidemia 0.6 cases/1000 patient-days. *Candida albicans* was the most commonly isolated yeast followed by *C. tropicalis*. The risk factors associated with development of candidemia were *Candida* colonization, duration of mechanical ventilation, gastrointestinal (GIT) surgery, total parenteral nutrition, absolute lymphocyte count <1000/ μ l at the day of the positive blood culture, and diabetes mellitus. In the regression analysis *Candida* colonization and GIT surgery were independently associated with candidemia. Prophylactic administration of antifungals was not associated with better outcomes or *non-albicans* candidemia. ICU and total in-hospital mortality were 40% and

66.7%, respectively. Candidemia related mortality was 20%. Candidemia treatment failure was the only variable associated with in-hospital mortality ($p=0.008$). Candidemia in the ICU develops mainly in critically ill patients with multiple organ failure and end-stage disease and it is associated with increased morbidity and mortality. Patient populations that may benefit from preventive measures, including the use of antifungal prophylaxis, should be further studied.

Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised controlled trials

Fluconazole and itraconazole are used as antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. A meta-analysis of randomised-controlled trials (RCTs) was performed in order to compare their safety and effectiveness in this population. Data were obtained from PubMed, Current Contents, Cochrane Central Register for Controlled Trials and references from relevant articles. Five RCTs were included in the analysis. Publication bias and statistically significant heterogeneity was not observed among the analyzed studies. Fewer patients were withdrawn due to the development of adverse effects associated with fluconazole when compared with itraconazole [odds ratio (OR) 0.27, 95% confidence interval (CI):0.18–0.41]. On the contrary, prophylactic use of

fluconazole resulted in significantly more fungal infections (documented and suspected infections combined, OR 1.62, 95% CI: 1.06–2.48). There were no statistically significant differences regarding documented fungal infections (OR 1.51, 95% CI: 0.97–2.35), invasive fungal infections (OR 1.44, 95% CI: 0.96–2.17), overall mortality (OR 0.89, 95% CI: 0.63–1.24) and mortality attributed by the authors to fungal infections (OR 1.30, 95% CI: 0.75–2.25) between the two medications. These data suggest that, even though itraconazole is more effective than fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies, the development of more adverse effects may limit its use.

Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials

The objective of the second meta-analysis of randomized controlled trials was to evaluate the safety and effectiveness of azoles as antifungal prophylaxis in high-risk patients receiving treatment in the surgical intensive care unit. Data were obtained from PubMed, Current Contents, Cochrane central register of controlled trials, and references from relevant articles. Randomized controlled trials using azoles as antifungal prophylaxis vs placebo were included in the study. Six randomized controlled trials were included in the main

analysis. Publication bias and statistically significant heterogeneity were not observed among the analyzed studies. Patients receiving antifungal prophylaxis developed fewer episodes of candidemia (OR 0.28, 95% CI: 0.09–0.86), non-bloodstream invasive fungal infections (OR 0.26, 95% CI: 0.12–0.53), and noninvasive fungal infections (OR 0.22, 95% CI: 0.11–0.43), respectively. No reduction in mortality was observed among patients who received azole prophylaxis (OR 0.74, 95% CI: 0.52–1.05). There was no significant difference in adverse effects (OR 1.28, 95% CI: 0.82–1.98). Despite its limitations, this meta-analysis suggests that the prophylactic use of azoles in high-risk surgical intensive care unit patients is associated with a reduction of fungal infections but not in all-cause mortality. However, although not noted in the analyzed randomized controlled trials, there is concern about the use of azoles due to possible shift toward non-*albicans* species and development of resistance to azoles.

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις άρχισαν να εμφανίζονται ως μείζονες αιτίες νόσων για τον άνθρωπο, κυρίως μεταξύ των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, από τις αρχές τις δεκαετίας του 1980.(1-3) Μια πρόσφατη μελέτη για την επιδημιολογία της σήψης έδειξε ότι η ετήσια επίπτωση των μυκητιασικών λοιμώξεων αυξήθηκε κατά 207% στις ΗΠΑ μεταξύ του 1979 και του 2000.(4) Μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε επίσης στις ΗΠΑ έδειξε ότι η συνολική θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο μεταξύ ατόμων με μυκητιασικές λοιμώξεις αυξήθηκε δραματικά, από 1557 θανάτους το 1980 σε 6534 θανάτους το 1997· η πλειονότητα των σχετιζόμενων με τη μυκητιασική λοίμωξη θανάτων οφειλόταν σε είδη *Candida*, *ασπέργιλλου* και *κρυπτόκοκκου*.(5)

Ο πίνακας 1.1 συνοψίζει τους διάφορους παράγοντες που έχουν συνεισφέρει στην συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση των μυκητιασικών λοιμώξεων. (6) Ο σημαντικότερος από αυτούς είναι ο συνεχώς διογκούμενος πληθυσμός των ανοσοκατεσταλμένων και ανοσοανεπαρκών ασθενών εξαιτίας της λύσης της συνέχειας του δέρματος και των βλεννογόνων, των διαταραχών στον αριθμό και τη λειτουργία των ουδετερόφιλων και της κυτταρικής ανοσίας, των διαταραχών του μεταβολισμού και τη μεγάλη ηλικία. Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, κυτταροτοξικών χημειοθεραπειών και μεταμοσχεύσεων και η συχνότερη μετακίνηση

των ηλικιωμένων σε ενδημικές περιοχές αύξησε την εμφάνιση ευκαιριακών μυκητιασικών λοιμώξεων.(7-10)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1. Παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση ευκαιριακών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Παράγοντας	Μύκητας
Λύση του δέρματος και των βλεννογόνων	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i>
Διαταραχές των ουδετερόφιλων	<i>Candida spp</i> <i>Trichosporon spp</i> <i>Aspergillus spp</i>
Διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας	<i>Cryptococcus spp</i> Ενδημικές μυκητιάσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού	<i>Zygomycetes</i> <i>Candida spp</i>
Αυξημένη έκθεση	Ενδημικές μυκητιάσεις <i>Aspergillus spp</i>
Ακραίες ηλικιακές ομάδες (<1 και >70 έτη)	<i>Candida spp</i>

Η λίστα των μυκήτων που προκαλούν λοιμώξεις στον άνθρωπο αυξάνει με τον χρόνο (πίνακας 1.2). Παρ' όλ' αυτά, οι λοιμώξεις από είδη *Candida* συνεχίζουν να αποτελούν την κυριότερη αιτία παγκοσμίως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2. Αίτια ευκαιριακών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Μύκητας	Περιπτώσεις/ εκατομύριο/έτος	Λόγος περιπτώσεων/ θνητότητας (%)
Ζυμομύκητες		
<i>Candida spp</i>	72.8	33.9
<i>Cryptococcus spp</i>	65.5	32.7
Άλλοι ζυμομύκητες	NA	NA
Υφομύκητες		
<i>Aspergillus spp</i>	12.4	23.3
<i>Zygomycetes</i>	1.7	30.0
Άλλοι	1.2	14.3
<i>Dematiaceous</i>	1.0	0
<i>P. jiroveci</i>	NA	NA

NA μη επαρκή στοιχεία

ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗ ΚΑΙ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗ – ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Η Candida αποτελεί την τέταρτη συχνότερη αιτία βακτηριαιμίας στις ΗΠΑ.(11) Υπολογίζεται πως το 8-10% των ενδονοσοκομειακών βακτηριαιμιών οφείλεται σε αυτόν τον μύκητα. Ερευνητές στις ΗΠΑ υπολόγισαν τον αριθμό των νοσοκομειακών καντινταιμιών λαμβάνοντας υπ' όψιν πως 1) 2.5-10% των νοσηλευόμενων ασθενών θα εμφανίσει κάποια λοίμωξη, 2) οι βακτηριαιμίες αποτελούν το 10% όλων των νοσοκομειακών λοιμώξεων και 3) το 8% των βακτηριαιμιών οφείλονται στην Candida.(12,13) Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, ο συνολικός αριθμός νοσοκομειακών καντινταιμιών κυμαίνεται από 7000 έως 28000 περιπτώσεις ετησίως. Δεχόμενοι πως η θνητότητα της καντινταιμίας είναι περίπου 40%, τότε 2800 με 11200 θάνατοι ετησίως σχετίζονται με καντινταιμία. Δεδομένου πως τα δυο τρίτα των καντινταιμιών είναι ενδονοσοκομειακές, υπολογίζεται πως ο ετήσιος αριθμός καντινταιμιών στις ΗΠΑ κυμαίνεται μεταξύ 10500 και 42000 περιπτώσεις.(14)

Άλλοι ερευνητές, επίσης στις ΗΠΑ, χρησιμοποίησαν στοιχεία από την ιστοσελίδα του National Center for Health Statistics (NCHS) και υπολόγισαν την επίπτωση της καντιντίασης και της ασπεργίλλωσης μεταξύ των ετών 1996 και 2003 και την αντίστοιχη θνητότητα μεταξύ του 1991 και 2003.(5,15) Πρέπει να τονιστεί πως παρά το γεγονός πως αυτή η προσέγγιση παρέχει ένα πιο ενδεικτικό δείγμα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3. Επίπτωση εν τω βάθει καντιντίασης και ασπεργίλλωσης στις ΗΠΑ.

Παράμετρος	Λοίμωξη	Επίπτωση ανά έτος ανά 100000 πληθυσμού							
		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Γενικός πληθυσμός	Καντιντίαση	23	22	22	24	23	22	23	29
	Ασπεργίλλωση	3.4	2.8	2.1	2.4	4.1	3.0	2.6	2.2
Νοσοκομειακός πληθυσμός	Καντιντίαση	20	19	19	20	20	19	20	24
	Ασπεργίλλωση	3.0	2.0	2.0	2.0	4.0	3.0	2.0	2.0

της κατάστασης στα νοσοκομεία των ΗΠΑ από ότι οποιαδήποτε άλλη μέθοδος, υπάρχει η πιθανότητα και αυτή να υποεκτιμά τόσο την επίπτωση όσο και τη θνητότητα εξαιτίας λαθών στην κωδικοποίηση των ασθενειών, χρήση κωδικών που δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την ανάλυση ή αποτυχία στην δήλωση της ασθένειας.(5,16) Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, η επίπτωση της εν τω βάθει καντιντίασης παρέμεινε σταθερή από το 1996 ως το 2002 (22-24 λοιμώξεις ανά 100000 πληθυσμό/έτος, με μια αύξηση στις 29 λοιμώξεις το 2003, πίνακας 1.3). Αυτό σημαίνει περίπου 63000 λοιμώξεις τον χρόνο. Ο αριθμός αυτός είναι μεγαλύτερος από αυτόν που αναφέρθηκε για τις καντινταιμίες, αλλά αυτό είναι αναμενόμενο αφού τα στοιχεία που καταγράφονται στην ιστοσελίδα του NCHS περιλαμβάνουν και λοιμώξεις που πιθανότατα δε θα συνοδεύονται από καντινταιμία, όπως για παράδειγμα η ηπατοσπληνική καντιντίαση. Άλλες μελέτες στον γενικό πληθυσμό που βασίστηκαν σε διαφορετικές βάσεις δεδομένων παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα.(14,15) Με βάση αυτά τα δεδομένα γίνεται αντιληπτό

ότι το μέγεθος του προβλήματος που συνδέεται με την εν τω βάθει καντιντίαση είναι σημαντικό και ότι η επίπτωσή της δεν ελαττώθηκε κατά τα τελευταία χρόνια.

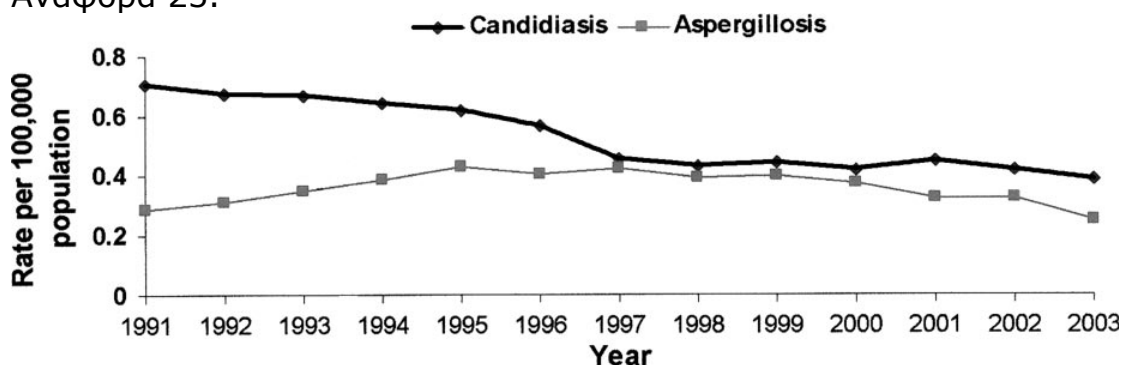
Αντίθετα, ερευνητές που χρησιμοποίησαν τη βάση δεδομένων του National Nosocomial Infections Surveillance system κατέδειξαν πως υπάρχει μια ελάττωση στην επίπτωση της καντινταιμίας στις ΜΕΘ των ΗΠΑ από το 1989 ως το 1999.(17) Το μεγαλύτερο τμήμα αυτής της ελάττωσης οφείλεται στην ελάττωση της επίπτωσης της καντινταιμίας από *C. albicans*. Με δεδομένη τη σταθερή συνολική επίπτωση της εν τω βάθει καντιντίασης, αυτό μπορεί να σημαίνει μια μετατόπιση της εμφάνισης εν τω βάθει καντιντίασης από τη ΜΕΘ στον γενικό νοσοκομειακό πληθυσμό. Πραγματικά, ερευνητές έδειξαν πως από το 1998 ως το 2000 μόνο το 36% των καντινταιμιών εντοπίστηκαν στη ΜΕΘ, ενώ το 28% προερχόταν από την κοινότητα.(14) Το ποσοστό της καντινταιμίας της κοινότητας ήταν αυξημένο κατά 10% περίπου από το αντίστοιχο της περιόδου 1992-1993.(18)

Παρά την ανησυχία για την πιθανολογούμενη αυξανόμενη επίπτωση της ασπεργίλλωσης και τη σχετιζόμενη με αυτή θνητότητα,(19-21) η επίπτωσή της ήταν περίπου 10 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη της καντιντίασης. Μάλιστα, κατά το τέλος της περιόδου της μελέτης εμφανίστηκε μια πτώση στην επίπτωση από 4.1 περιπτώσεις ανά

100000 πληθυσμού το 2000 σε 2.2 ανά 100000 το 2003. Περίπου 8000 λοιμώξεις κατεγράφησαν το 2003, σε σύγκριση με τις 63000 καντιντιάσεις. Παρόμοια νούμερα αναφέρθηκαν σε προγενέστερες αλλά και σύγχρονες μελέτες από άλλες βάσεις δεδομένων.(15,21) Παρόμοια δεδομένα παρέχονται και από 19 κέντρα μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ, όπου βρέθηκε ότι η ασπεργίλλωση αποτελεί σπάνια επιπλοκή σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (0.5-2.9%) αλλά και συμπαγών οργάνων (0.1-2.4%) κατά την περίοδο 2001-2002.(22)

Σύμφωνα με την εργασία των McNeal και συν. η σχετιζόμενη με τις εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις θνητότητα περιγράφεται καλύτερα με τη χρήση δεδομένων της θνητότητας από πολλαπλά αίτια, στα οποία αναφέρεται η εν τω βάθει μυκητιασική λοίμωξη ως αιτία θανάτου στο αντίστοιχο πιστοποιητικό.(5) Αυτοί οι ερευνητές έδειξαν πως η θνητότητα της εν τω βάθει καντιντίασης αυξήθηκε σταδιακά από το 1980 ως το 1989 και στη συνέχεια ελαττώθηκε μέχρι το 1996. Την ίδια περίοδο, η θνητότητα της ασπεργίλλωσης αυξανόταν εκθετικά, εμφανίζοντας μια συνολική αύξηση της τάξης του 357% μεταξύ του 1980 και του 1996. Με βάση αυτά τα δεδομένα, φαινόταν πως τελικά η θνητότητα της ασπεργίλλωσης θα ξεπερνούσε την αντίστοιχη της καντιντίασης.(5) Στη συνέχεια, με τη χρήση δεδομένων από το NCHS υπολογίστηκε η σχετιζόμενη με την καντιντίαση και ασπεργίλλωση θνητότητα για την περίοδο από το

Σχημα 1.1. Ολική θνητότητα για εν τω βάθει καντιντίαση και ασπεργίλλωση στις ΗΠΑ, 1991-2003. (<http://www.cdc.gov/nchs>) Αναφορά 23.



1991 ως το 2003.(23) Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, και όπως φαίνεται στο σχήμα 1.1, η θνητότητα της εν τω βάθει καντιντίασης εμφάνισε πτώση από το 1991 (0.72 θάνατοι ανά 100000 πληθυσμού) ως το 1997 και στη συνέχεια παρέμεινε σταθερή, υπολογιζόμενη περίπου σε 0.4 θανάτους ανά 100000 πληθυσμού το χρόνο από το 1997 ως το 2003. Αντίθετα, η θνητότητα της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης εμφάνισε σταδιακή αύξηση από το 1991 ως το 1997 (0.3 και 0.42 θάνατοι ανά 100000 πληθυσμού) και στη συνέχεια εμφάνισε σταδιακή πτώση ως το 2003 (0.22 θάνατοι ανά 100000).

Υποθετικά, τα δεδομένα αυτά μπορούν να εξηγηθούν από την αύξηση των διαθέσιμων αντιμυκητιασικών τα τελευταία χρόνια και για τις δυο λοιμώξεις.(24-26) Από την άλλη μεριά, οι αλλαγές στη χρήση των ανοσοκατασταλτικών και οι βελτιωμένες τεχνικές διάγνωσης μπορεί να είχαν μεγαλύτερη επίπτωση στην αντιμετώπιση της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης αλλά όχι της καντιντίασης.(27,28)

Άσχετα με τις αιτίες των φαινομένων αυτών, φαίνεται πως τόσο η επίπτωση όσο και η θνητότητα της καντιντίασης παραμένει σημαντική, ενώ οι αντίστοιχες παράμετροι για την ασπεργίλλωση παρουσιάζουν μικρή ελάττωση.(23)

Η ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΤΑΣΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ ΚΑΝΤΙΝΤΑ

Πάνω από 17 διαφορετικά είδη *Candida* έχουν ενοχοποιηθεί ότι προκαλούν ασθένεια στον άνθρωπο.(29,30) Παρά το γεγονός ότι πάνω από το 90% των λοιμώξεων αυτών προκαλούνται από 5 είδη (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*), η λίστα των παθογόνων συνεχίζει να αυξάνει καθώς τα μικροβιολογικά εργαστήρια πιέζονται διαρκώς να παρέχουν αναγνώριση των μυκήτων στο επίπεδο του είδους ως μια μορφή βοήθειας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των εν τω βάθει καντιντιάσεων.(30,31) Ταυτόχρονα, ο αριθμός των δειγμάτων που αποστέλλονται στα εργαστήρια αυξανόταν κάθε χρόνο από το 1997 ως το 2003, όπως φάνηκε από τη μελέτη ARTEMIS DISK Surveillance Program (πίνακας 1.4).(32) Πιθανότατα, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα εργαστήρια χρησιμοποιούν πολλές μεθόδους για την αναγνώριση των ειδών,(33) αλλά κανείς δεν μπορεί να παραβλέψει το γεγονός ενός συνεχώς αυξανόμενου ανοσοκατεσταλμένου πληθυσμού που οδηγεί στην αναγνώριση κάποιων μικροοργανισμών που παλαιότερα θεωρούνταν απλώς αποικιστές ως πραγματικά ευκαιριακών παθογόνων.(30,34) Στη μελέτη αυτή φάνηκε επίσης ότι υπάρχουν

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4. Κατανομή των ειδών *Candida* από περιπτώσεις εν τω βάθει καντιντίασης από το πρόγραμμα ARTEMIS DISK.

Είδος	% του συνόλου των περιπτώσεων					
	1997-1998	1999	2000	2001	2002	2003
<i>C. albicans</i>	73.3	69.8	68.1	65.4	61.4	62.3
<i>C. glabrata</i>	11.0	9.7	9.5	11.1	10.7	12.0
<i>C. tropicalis</i>	4.6	5.3	7.2	7.5	7.4	7.5
<i>C. parapsilosis</i>	4.2	4.9	5.6	6.9	6.6	7.3
<i>C. krusei</i>	1.7	2.2	3.2	2.5	2.6	2.7
<i>C. guilliermondii</i>	0.5	0.8	0.8	0.7	1.0	0.8
<i>C. lusitaniae</i>	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6
<i>C. kefyr</i>	0.2	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5
<i>C. rugosa</i>	0.03	0.03	0.2	0.7	0.6	0.4
<i>C. famata</i>	0.08	0.2	0.5	0.2	0.4	0.3
<i>C. inconspicua</i>			0.08	0.1	0.2	0.3
<i>C. norvegensis</i>			0.08	0.1	0.07	0.1
<i>C. dublinensis</i>			0.01	0.08	0.1	0.05
<i>C. lipolytica</i>			0.06	0.06	0.06	0.08
<i>C. zeylanoides</i>			0.03	0.08	0.02	0.04
<i>C. pelliculosa</i>				0.06	0.05	0.04
<i>Candida spp</i>	3.9	6.0	3.7	3.3	7.9	4.9
Σύνολο περιστατικών	22533	20998	11698	21804	24680	33002

χρονικές αλλά και γεωγραφικές διαφορές στην κατανομή των ειδών. Παρά το γεγονός ότι η *C. albicans* παραμένει το στέλεχος που απομονώνεται πιο συχνά από τις καλλιέργειες, υπάρχει μια τάση ελάττωσης της συχνότητας εμφάνισης σε σχέση με τα άλλα είδη *Candida*.(35)

Η αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των προγραμμάτων επιτήρησης για εν τω βάθει καντιντίασεις παρέχει μια τεράστια βάση δεδομένων για την σύγκριση των χρονικών και γεωγραφικών διαφορών στην κατανομή των ειδών *Candida*, κυρίως για τις

περιπτώσεις καντινταιμίας. Παρότι η *C. albicans* παραμένει η κυριότερη αιτία καντινταιμίας, η συχνότητα εμφάνισης ποικίλει ανά την υφήλιο από 37% στη Λατινική Αμερική ως 70% και πάνω στη Νορβηγία.(35)

C. glabrata: Οι Trick και συν έδειξαν ότι η επίπτωση της *C. glabrata* αυξήθηκε από το 1989 ως το 1999 ως αίτιο καντινταιμίας,(17) ενώ σχεδόν όλες οι μελέτες που έγιναν στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ έδειξαν ότι αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία καντινταιμίας μετά τη *C. albicans*, πλησιάζοντας το 20-24% των λοιμώξεων.(18,36) Αντίθετα, η *C. glabrata* αποτελεί λιγότερο συχνό αίτιο σε άλλες περιοχές της υφελίου, ενώ και η συχνότητά της δεν αυξήθηκε τόσο πολύ στις υπόλοιπες χώρες όσο στις ΗΠΑ, παρά την αύξηση στη χρήση της φλουконаζόλης.(35,37-40) Ως άλλες αιτίες που μπορεί να συσχετίζονται με αυτές τις διαφορές εκτός από τη χρήση της φλουконаζόλης θεωρούνται η μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών, οι υποκείμενες ασθένειες (ασθενείς με καρκίνο και ουδετεροπενία), η γεωγραφική θέση και οι διαφορετικές μέθοδοι που μπορεί να χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση της *C. glabrata*, καθώς έχει βρεθεί πως κάποια συστήματα (BacT/Alert vs BACTEC 9240) ή μέσα αιμοκαλλιεργείων (BACTEC Mycosis IC/F vs BACTEC Plus Aerobic/F Medium) μπορεί να αναγνωρίσουν ευκολότερα τη *C. glabrata* από κάποιο άλλο είδος.(41-52) Επίσης έχει βρεθεί ότι η χρήση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών (κυρίως πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη),

κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ) και ολικής παρεντερικής διατροφής, όπως και η μεγάλη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σχετίζονται με την εμφάνιση λοιμώξεων από *C. glabrata*.(45) Τέλος, ο αποικισμός του στοματοφάρυγγα με *C. glabrata* είναι συχνότερος σε ηλικιωμένους ασθενείς με ογκολογικά νοσήματα, αλλά η ακριβής σχέση του αποικισμού με την καντινταιμία δεν έχει αποσαφηνισθεί.(53-57)

C. parapsilosis: Είναι ένα παθογόνο που εμφανίζεται κυρίως στο δέρμα παρά στους βλεννογόνους και είναι γνωστή για τη δυνατότητά της να δημιουργεί βιομεμβράνες σε καθετήρες και άλλα προσθετικά υλικά.(58) Πρόσφατα βρέθηκε πως το 38% των καντινταιμιών από *C. parapsilosis* αποκτώνται εξωνοσοκομειακά, κυρίως σε ασθενείς που φέρουν ΚΦΚ και τρέφονται με παρεντερική διατροφή εκτός νοσοκομείου. Μεταδίδεται εύκολα με τα χέρια και έχει τη δυνατότητα να παραμένει στο νοσοκομειακό περιβάλλον για μεγάλα διαστήματα. Προκαλεί λοιμώξεις κυρίως σε νεογνά και βρέφη.(23) Η εμφάνισή της σημαίνει χαλάρωση των μέτρων ελέγχου και πρόληψης των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Ευτυχώς, η θνητότητα των ασθενών είναι μικρότερη από την αντίστοιχη της καντινταιμίας από άλλα είδη *Candida*.(23)

C. tropicalis: Αποτελεί σημαντικό παθογόνο με αυξανόμενη συχνότητα στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και

ουδετεροπενία. Διάφορες μελέτες έδειξαν πως το 60-80% των αποικισμένων ασθενών τελικά θα αναπτύξουν κάποια λοίμωξη εξαιτίας του μύκητα.(23) Η επίπτωσή της φαίνεται να ελαττώνεται σε μονάδες όπου χρησιμοποιείται συστηματικά η φλουκοναζόλη ως προφύλαξη. Οι Κοντογιάννης και συνεργάτες έδειξαν πως οι ασθενείς με καρκίνο που αναπτύσσουν καντινταιμία από *C. tropicalis* είναι πιο πιθανό να έχουν λευχαιμία, ουδετεροπενία, παρατεταμένη μυκηταιμία και νοσηλεία στη ΜΕΘ από αντίστοιχους ασθενείς με καντινταιμία λόγω *C. albicans*.(59)

C. krusei: Αποτελεί σημαντικό παθογόνο σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και μεταμόσχευση μυελού των οστών που λαμβάνουν προφύλαξη με φλουκοναζόλη.(23) Η έκθεση στη φλουκοναζόλη από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει το φαινόμενο, αφού η εμφάνιση της *C. krusei* ξεκίνησε αρκετά πριν την είσοδο της φλουκοναζόλης ως προφύλαξη στην κλινική πράξη.(23) Επίσης βρέθηκε ότι η συχνότητά της *C. krusei* δεν είναι τόσο μεγάλη σε μη εξειδικευμένα κέντρα όσο σε κέντρα που περιθάλπουν ουδετεροπενικούς ασθενείς, ενώ η χρήση πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και βανκομυκίνης συσχετίστηκε σε σημαντικότερο βαθμό από τη φλουκοναζόλη με την εμφάνιση καντινταιμίας από *C. krusei*.(44)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καντινταιμίας έχουν περιγραφεί επαρκώς και δεν έχουν αλλάξει σημαντικά κατά τις τελευταίες δεκαετίες.(2,23,60) Η παρουσία ΚΦΚ, η νοσηλεία στη ΜΕΘ, η νεφρική ανεπάρκεια, χειρουργικές επεμβάσεις (ειδικότερα του γαστρεντερικού), η ουδετεροπενία και η χημειοθεραπεία για τον καρκίνο, η χορήγηση αντιβιοτικών (ο κίνδυνος αυξάνει με κάθε επιπλέον αντιβιοτικό) και ολικής παρεντερικής διατροφής έχουν αναγνωριστεί ότι αυξάνουν την πιθανότητα για καντινταιμία (πίνακας 1.5).(2,60-73) Ειδικότερα, ο προϋπάρχων αποικισμός με *Candida* σε άλλα σημεία είναι πολύ σημαντικός. Το μέγεθος του αποικισμού είναι ένας καλά χαρακτηρισμένος παράγοντας κινδύνου για κάποια επικείμενη λοίμωξη.(61-63) Επίσης, η συσχέτιση μεταξύ ελάττωσης της γαστρικής οξύτητας και της καντινταιμίας πιθανόν αντικατοπτρίζει τον αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό του γαστρεντερικού με *Candida*.(74) Το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να αποτελεί πηγή καντινταιμίας (μέσω μετατόπισης, ειδικότερα σε ασθενείς σε κριτική κατάσταση που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή ή χημειοθεραπεία), αλλά ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο καντινταιμίας λειτουργώντας και σαν δεξαμενή για αυξημένη πιθανότητα αποικισμού σε άλλα σημεία του σώματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5. Παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία σε νοσηλευόμενους ασθενείς

Παράγοντας κινδύνου	Πιθανός ρόλος στη λοίμωξη
Αντιμικροβιακοί παράγοντες	Ευοδώνουν τον αποικισμό με μύκητες
Αριθμός	Παροχή ενδοφλέβιας πρόσβασης
Διάρκεια	Παροχή ενδοφλέβιας πρόσβασης
Κορτικοειδή	Ανοσοκαταστολή
Ηλικία	Ανοσοκαταστολή
Χημειοθεραπεία	Ανοσοκαταστολή, λύση της συνέχειας των βλεννογόνων
Καρκίνος	Ανοσοκαταστολή
Προηγούμενος αποικισμός	Μεταφορά σε άλλα σημεία μέσω των βλεννογόνων
Ελάττωση γαστρικής οξύτητας	Αποικισμός και μεταφορά
Μόνιμοι καθετήρες	Απευθείας ενδοφλέβια πρόσβαση
Κεντρικοί φλεβικοί	Επιμόλυνση
Μετρητές πίεσης	Επιμόλυνση
Ολική παρεντερική διατροφή	Απευθείας ενδοφλέβια πρόσβαση, υπεργλυκαιμία, επιμόλυνση των επιμόλυνση των εγχεόμενων ουσιών
Ουδετεροπενία (<500/κ.χ.)	Ανοσοκαταστολή
Εγχείρηση γαστρεντερικού	Απευθείας ενδοφλέβια πρόσβαση, πρόσβαση στη λοίμωξη
Μηχανική αναπνοή	Πρόσβαση στη λοίμωξη
Νεφρική ανεπάρκεια/αιμοδιήθηση	Ανοσοκαταστολή, πρόσβαση στη λοίμωξη
Υποσιτισμός	Ανοσοκαταστολή
Παραμονή στο νοσοκομείο/ΜΕΘ	Έκθεση σε παθογόνα και σε περαιτέρω παράγοντες κινδύνου
Βαρύτητα νόσου	Ανοσοκαταστολή, επεμβατικές τεχνικές

Πριν το 1990, τη μερίδα του λέοντος κατείχε η αυξημένη επίπτωση της καντινταιμίας σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και ουδετεροπενία. Τα τελευταία χρόνια όμως έχει δοθεί περισσότερη έμφαση σε μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, κυρίως μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση.(62,66-68,72). Για αυτούς τους ασθενείς, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου

για καντινταιμία είναι η μακρόχρονη νοσηλεία στη ΜΕΘ.(68) Παρά το γεγονός πως όλοι αυτοί οι παράγοντες παίζουν κάποιο ρόλο, δεν είναι σαφές αν έχουν κάποια αιτιολογική σχέση με την καντινταιμία ή απλώς υποδεικνύουν τη βαρύτητα κάποιων ασθενειών και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων.(67) Οι περισσότεροι από τους παράγοντες που παραθέτονται στον πίνακα 5 είναι ενδεικτικοί κοινών πρακτικών και παρεμβάσεων που εφαρμόζονται στις ΜΕΘ, και ο καθένας από μόνος του δεν μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του κινδύνου της εν τω βάθει καντιντίασης.(66,67,72)

Είναι βασικό να κατανοήσει κανείς πως ο κίνδυνος για εν τω βάθει καντιντίαση είναι ένα συνεχές.(75) Είναι γνωστό ότι μεταξύ των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο κάποιοι έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση εν τω βάθει καντιντίασης: ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και ουδετεροπενία, ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις του γαστρεντερικού, τα πρόωρα νεογνά και οι ηλικιωμένοι ασθενείς.(14,62,76-79) Έχει αποδειχθεί ότι στους ασθενείς των ομάδων αυξημένου κινδύνου κάποιοι άλλοι παράγοντες αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο κατά 1.8 έως 18 φορές σε σχέση με τους ασθενείς των ομάδων ελέγχου που δεν έχουν αυτούς τους επιβαρυντικούς παράγοντες. (13,61,62) Επιπλέον, ο κίνδυνος αυτός αυξάνει εκθετικά όταν είναι παρόντες 2 ή περισσότεροι παράγοντες. (13,80) Μελέτες έχουν δείξει ότι ένας ασθενής που έχει λάβει 8

διαφορετικά αντιβιοτικά και έχει θετική καλλιέργεια για *Candida* από κάποιο χειρουργικό τραύμα, η πιθανότητα να εμφανίσει καντινταιμία είναι 832 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με κάποιο άλλο ασθενή που δεν έχει λάβει όλα αυτά τα αντιβιοτικά και δεν είναι αποικισμένος με *Candida*.(66,81)

Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των κοινών παραγόντων κινδύνου τους καθιστά λιγότερο χρήσιμους όταν μια ακριβής πρόβλεψη για εμφάνιση καντιντίασης είναι απαραίτητη.(67,72) Αυτό οδήγησε στη δημιουργία διαφόρων στρατηγικών ή κανόνων διαστρωμάτωσης του κινδύνου ώστε να είναι δυνατή η πρόβλεψη του πραγματικού κινδύνου για τη νόσο που θα επέτρεπε την αναγνώριση των ασθενών που θα ήταν υποψήφιοι για την εφαρμογή διαγνωστικών τεστ και θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα ελάττωναν εν τέλει τη θνητότητα.(13,63,64,67,69)

Αυτές οι στρατηγικές προήλθαν είτε από μελέτες που στόχευαν στην αναγνώριση πιθανών παραγόντων κινδύνου ή από κλινικές δοκιμές προφυλακτικών μεθόδων· περιλαμβάνουν δε κριτήρια τόσο απλά όσο ο δείκτης αποικισμού από *Candida* (*Candida* colonization index)(63) ή μια νοσηλεία στη ΜΕΘ για 3 μέρες,(82) μέχρι πιο πολύπλοκες μαθηματικές εξισώσεις όπως η διάρκεια της νοσηλείας συν διάφορους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου. (13,64,69) Σε κάθε περίπτωση αυτές οι στρατηγικές φάνηκαν ικανές να

αναγνωρίσουν έναν υποπληθυσμό με αυξημένη επίπτωση για εν τω βάθει καντιντίαση (10-38%) ή αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη καντινταιμίας σε σχέση με κάποια βασική τιμή.

Δυο από αυτές τις προσπάθειες αξίζουν ιδιαίτερης μνείας. Οι Wenzel και Gennings χρησιμοποίησαν 4 παράγοντες κινδύνου (αριθμός αντιβιοτικών, αποικισμός με *Candida*, παρουσία καθετήρα Hickman και αιμοδιήθηση) συν την υπόθεση ότι η επίπτωση της καντινταιμίας κατά το παρελθόν στη ΜΕΘ θα ήταν 1%, 2.5% ή 5% και δημιούργησαν ένα μοντέλο για τον υπολογισμό του κινδύνου για καντινταιμία.(13) Στη συνέχεια εξέτασαν την πιθανότητα να χρησιμοποιήσουν έναν ουδό κινδύνου ώστε να ξεκινήσουν θεραπεία με αντιμυκητιασικά. Απέδειξαν πως ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες είχαν πολύ αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση λοίμωξης. Για παράδειγμα, αν ένας ασθενής είχε λάβει 4 κατηγορίες αντιβιοτικών (πχ κεφαλοσπορίνες, γλυκοπεπτίδια, αμινογλυκοσίδες και έναν αντι-αναερόβιο παράγοντα), ο κίνδυνος για καντινταιμία για αυτόν τον ασθενή θα ήταν 5 ως 35% ανάλογα με την επίπτωση της καντινταιμίας κατά το παρελθόν (1% ως 5%) σε αυτή τη ΜΕΘ. Αν όμως στα αντιβιοτικά προστεθεί ο αποικισμός με *Candida*, ο υπολογιζόμενος κίνδυνος θα αύξανε στο 40% με 80%.

Οι Leon και συν πρότειναν το «*Candida* score», το οποίο σχεδιάστηκε ώστε να αναγνωρίζει τους επικρατέστερους υποψήφιους

για εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία στη ΜΕΘ.(64) Το σκορ δημιουργήθηκε με βάση μια προοπτική, πολυκεντρική, Ισπανική μελέτη στην οποία ο αποικισμός με *Candida* ελεγχόταν κάθε εβδομάδα μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου. Η μελέτη συμπεριέλαβε 1669 ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ, από τους οποίους οι 97 ανέπτυξαν εν τω βάθει καντιντίαση (καντινταιμία, περιτονίτιδα και ενδοφθαλμίτιδα). Τέσσερις ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν: αποικισμός με *Candida* σε πολλά σημεία, χειρουργική επέμβαση κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, βαριά σήψη και ΟΠΔ. Το «*Candida* score» προέκυψε αθροίζοντας το στατιστικό βάρος κάθε παράγοντα: σήψη 2 πόντοι, χειρουργείο, ΟΠΔ και αποικισμός από 1 πόντο. Χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα βρήκαν ότι ασθενείς με σκορ πάνω από 2.5 είχαν 7.75 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν τεκμηριωμένη εν τω βάθει καντιντίαση σε σχέση με ασθενείς που είχαν σκορ μικρότερο από 2.5 (RR 7.75, 95% CI 4.74-12.66). Η ευαισθησία του σκορ υπολογίστηκε στο 81% και η ειδικότητα στο 74%.

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Σε μια εργασία τους δημοσιευμένη το 2001, οι McKinnon και συν υπέθεσαν ότι οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντιντίασης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε χειρουργικές ΜΕΘ αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου. Ταυτόχρονα, υπέθεσαν πως οι αλλαγές αυτές

μπορούν να επηρεάσουν τόσο την πιθανότητα αποικισμού όσο και καντιντίασης. Για να ελέγξουν την υπόθεση αυτή σχεδίασαν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 3 πανεπιστημιακά νοσοκομεία. 301 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στις ΜΕΘ των νοσοκομείων αυτών για περισσότερο από 5 μέρες συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης ήταν ο αποικισμός με *Candida* σε ένα ή περισσότερα σημεία του σώματος και η ανάπτυξη καντινταιμίας. Οι παράγοντες κινδύνου καταγράφηκαν στις ημέρες 1, 3, 4, 6, 8 και την ημέρα εξόδου από τη ΜΕΘ. Πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας καταγράφηκαν, οι πιο κοινοί εκ των οποίων ήταν η παρουσία περιφερικών και κεντρικών φλεβικών καθετήρων, καθετήρων κύστεως, μηχανική αναπνοή, και η έλλειψη εντερικής ή παρεντερικής διατροφής. Οι παράγοντες κινδύνου κατά την πρώτη μέρα ήταν η ΟΠΔ, οι παρούσα ΚΦΚ και η προηγούμενη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση. Η εξέλιξη των παραγόντων κινδύνου φαίνεται στον Πίνακα 1.6. Ο μεγαλύτερος αριθμός παραγόντων κινδύνου εμφανίστηκε κατά την ημέρα 8 στους ασθενείς που δεν είχαν αποικισθεί από *Candida* (χωρίς αποικισμό από *Candida*, ΧΑΚ) ή είχαν αποικισθεί σε ένα σημείο του σώματος (τοπικός αποικισμός από *Candida*, ΤΑΚ) [7.2 +/- 2.6 (n = 229) και 9.2 +/- 2.3 (n = 45), αντίστοιχα]. Αντίθετα, στους ασθενείς που είχαν αποικισθεί σε περισσότερα σημεία του σώματος (διάχυτος αποικισμός από *Candida*, ΔΑΚ) ο μεγαλύτερος αριθμός παραγόντων

Πίνακας 1.6. Η αλλαγή των παραγόντων κινδύνου για αποικισμό ή λοίμωξη από *Candida* με την πάροδο του χρόνου. (αναφορά 83)

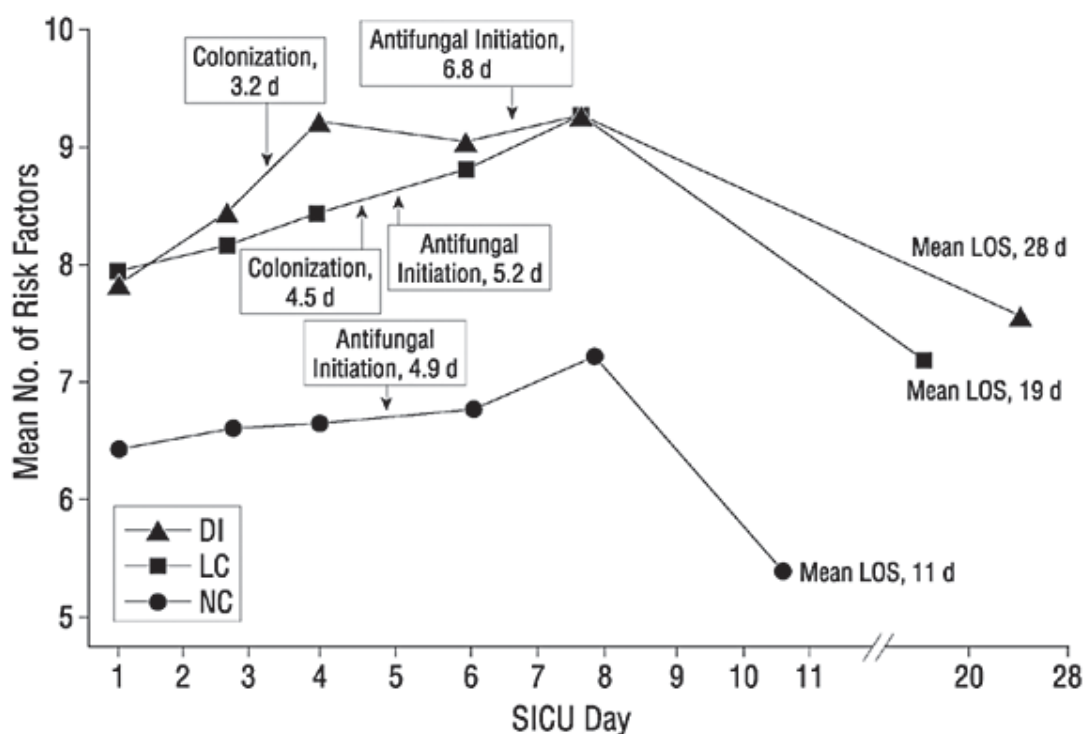
Παράγοντας κινδύνου, OR	ΗΜΕΡΑ				
	1	3	4	6	8
Διάρροια	17.02
ΟΠΔ	3.19	2.06	2.08
Πολλαπλές νοσηλείες ΜΕΘ	2.74	3.13	2.74
ΚΦΚ >72 ώρες	2.60	1.82
Πολλαπλές επεμβάσεις	2.49	2.31	2.52	2.31
ΚΦΚ	2.49	2.83	2.21	3.45
Μηχανική αναπνοή	2.49	3.55	2.46	3.86
Αιμοδιήθηση	5.62	9.90
WBC >10000/μl	2.25	2.02	3.92
Πυρετός ή υποθερμία	2.06
Αντιβιοτικά ευρέος φάσματος	1.74	2.26	2.55
Συμπαγής όγκοι	3.16	2.00
Έλλειψη εντερικής ή παρεντερικής διατροφής	2.51

Συντομογραφίες: ΟΠΔ ολική παρεντερική διατροφή, ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας, ΚΦΚ κεντρικός φλαβικός καθετήρας, WBC λευκά αιμοσφαίρια

κινδύνου εμφανίστηκε μόλις κατά την 4^η μέρα [(9.2+/-2.6, (n=27)]. Στην ομάδα ΔΑΚ υπήρξε μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ημερών 1 και 3 (p=0.03), καθώς και μεταξύ των ημερών 3 και 4 (p=0.002). Οι ομάδες των αποικισμένων ασθενών είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου σε κάθε μέρα νοσηλείας από αυτούς που δεν είχαν αποικισθεί (p<0.01), μια διαφορά που παρέμεινε σημαντική και μετά την εξαίρεση από την ανάλυση των ασθενών που απεβίωσαν. Οι αποικισμένοι ασθενείς είχαν επίσης μεγαλύτερη διάμεση τιμή διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ (28, 19 και 11 μέρες στους ΔΑΚ, ΤΑΚ και ΧΑΚ ασθενείς, αντίστοιχα). Στην ομάδα ΔΑΚ χορηγήθηκε πιο συχνά αντιμυκητιασική θεραπεία αλλά συνήθως αυτή ξεκινούσε αργότερα σε σχέση με τις ομάδες ΧΑΚ και ΤΑΚ. Οι συγγραφείς

κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία παραγόντων κινδύνου κατά την είσοδο στη μονάδα, η υψηλή επίπτωση παραγόντων κινδύνου ή η γρήγορη αύξηση του αριθμού των παραγόντων κινδύνου πρέπει να οδηγεί τους ιατρούς στη λήψη καλλιεργειών με στόχο την επιτήρηση (surveillance cultures) και να σκέφτονται την πιθανότητα εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής. Η εξέλιξη των παραγόντων κινδύνου για αποικισμό με *Candida* από την είσοδο στη ΜΕΘ σε σχέση με τη χρήση αντιμυκητιασικής θεραπείας για κάθε ένα από τις προαναφερθείσες ομάδες με βάση τον αποικισμό με *Candida* φαίνεται στο σχήμα 1.3.

Σχήμα 1.3. Η εξέλιξη των παραγόντων κινδύνου για αποικισμό με *Candida* σε σχέση με τη χρήση αντιμυκητιασικής θεραπείας. (Αναφορά 83)



Συντομογραφίες: NC ομάδα ΧΑΚ; LC ομάδα ΤΑΚ; DK ομάδα ΔΑΚ; LOS διάρκεια νοσηλείας; SICU, χειρουργική ΜΕΘ.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΕΩΝ

Γενικά μέτρα

Παρόλο που η καντινταιμία θεωρείται ότι προκαλείται ενδογενώς (μετά από αποικισμό με το παθογόνο στέλεχος), υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν πως μπορεί να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσα στα νοσοκομεία.(84,85) Αυτό είναι ένα καλά περιγεγραμμένο φαινόμενο για την *C. parapsilosis*, ένα είδος *Candida* που εμπλέκεται σε εξωγενή μετάδοση από μολυσματικά υγρά, το νοσοκομειακό περιβάλλον και τα χέρια των υπαλλήλων των υπηρεσιών υγείας.(84-87) Επιπλέον, μια ενδογενής πηγή καντινταιμίας δεν αποκλείει την πιθανότητα ενδονοσοκομειακής μετάδοσης της *Candida*. Τα διάφορα είδη *Candida* αποικίζουν συχνά τα χέρια,(88) οπότε η έκθεση στην *Candida* στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι αναμφισβήτητα ένα κοινό φαινόμενο.(89) Στη συνέχεια, άλλοι παράγοντες κινδύνου ευνοούν την εγκατάσταση του αποικισμού και τελικά την εμφάνιση της λοίμωξης. Η κατανόηση αυτής της σειράς των γεγονότων είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζονται με την καντινταιμία.

Είναι σίγουρο πως η εφαρμογή καλύτερων πρακτικών πρόληψης θα ελαττώσει τη σχετιζόμενη με την καντινταιμία θνητότητα πολύ περισσότερο από οποιεσδήποτε προόδους στη θεραπεία. Επομένως, η πρόληψη έχει πρωταρχική σημασία. Κάτω από αυτό το πρίσμα, η

πρόληψη της καντινταιμίας πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες 5 στρατηγικές. Πρώτον, τα εντατικά προγράμματα που μεγιστοποιούν την τήρηση των κανόνων υγιεινής των χεριών είναι ζωτικής σημασίας. Τόσο τα αλκοολούχα σκευάσματα, όσο και αυτά της χλωρεξιδίνης είναι αποτελεσματικά στην εξόντωση της Candida που βρίσκεται στα χέρια των υπαλλήλων και συμβάλλουν στην ελάττωση του κινδύνου να αποικισθούν οι ασθενείς από το νοσοκομειακό περιβάλλον.(90) Δεύτερον, οι στρατηγικές που στοχεύουν στην τήρηση των κανόνων για την τοποθέτηση των ΚΦΚ είναι εξίσου σημαντικές.(91) Η εφαρμογή ενός εκπαιδευτικού προγράμματος που έδινε έμφαση στα σημαντικότερα σημεία των κανόνων αυτών είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση των βακτηριαιμιών σε μια ΜΕΘ.(92) Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης ανέφεραν 9 καντινταιμίες (12% του συνόλου των βακτηριαιμιών στη ΜΕΘ τους) κατά την περίοδο πριν την εφαρμογή του προγράμματος και κανένα επεισόδιο καντινταιμίας μετά από αυτό. Τρίτον, η σημασία της χρήσης των αντιβιοτικών για την εμφάνιση της καντινταιμίας υποδεικνύει πως ο έλεγχος της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών είναι μια καίρια συνιστώσα για την πρόληψη της καντινταιμίας. Αυτές οι τρεις στρατηγικές πρέπει να αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της προσέγγισής μας στην πρόληψη της καντινταιμίας. Σε περίπτωση που αυτές αποτύχουν η εμπειρική και προφυλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία μπορούν να

χρησιμοποιηθούν για την ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που συνοδεύουν την καντινταιμία (στρατηγικές 4 και 5).

Η εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία πρέπει να καθοδηγείται από τη γνώση των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου για καντινταιμία. Ο ασθενής που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ με πυρετό χωρίς κάποια εμφανή εστία και έχει ΚΦΚ, έκθεση σε πολλά ευρέος φάσματος αντιβιοτικά και αποικισμό με *Candida* σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος διατρέχει μεγάλο κίνδυνο να έχει καντινταιμία και η εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικής θεραπείας μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα.(31)

Παρά το γεγονός ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα ή ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι κοινή πρακτική αφού έχει αποδειχθεί το όφελος ακόμη και στη θνητότητα,(93) η απόφαση να επεκταθεί αυτή η στρατηγική σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι πολύ πιο δύσκολο. Οι ΤΚΔ που έχουν πραγματοποιηθεί με τη χορήγηση διαφόρων αντιμυκητιασικών έδειξαν ελάττωση των εν τω βάθει καντιντιάσεων σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις σε σύγκριση με το πλασέμπο.(82,94) Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καντινταιμίας και η γενίκευσή τους

σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ έχει αμφισβητηθεί.(73) Η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών λειτουργούν ανασταλτικά στην καθολική χρήση της αντιμυκητιασικής προφύλαξης σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Υπάρχουν όμως ορισμένες συνθήκες που μπορούν να δικαιολογήσουν την εφαρμογή αντιμυκητιασικής προφύλαξης σε συγκεκριμένες μονάδες όταν έχουν εφαρμοστεί εκτεταμένα προγράμματα βελτίωσης της υγιεινής των χεριών, τοποθέτησης ΚΦΚ και χορήγησης αντιβιοτικών αλλά παρόλα αυτά η επίπτωση της καντιναιμίας παραμένει υψηλή. Μια τοπική μελέτη μπορεί να υποδείξει έναν υποπληθυσμό της ΜΕΘ με μια πιθανή επίπτωση που πλησιάζει το 10% για καντιναιμία.(2) Χρησιμοποιώντας αυτή την τακτική κάποιες ΜΕΘ ίσως χρειαστεί να επεκτείνουν τη χρήση της αντιμυκητιασικής προφύλαξης πέρα από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, για τους οποίους η αντιμυκητιασική προφύλαξη προτείνεται ήδη.(31)

Αντιμυκητιασικά φάρμακα

Η ιδανική αντιμυκητιασική στρατηγική θα στόχευε μόνο σε άτομα που χρειάζονται πραγματικά την οποιαδήποτε θεραπεία και θα χρησιμοποιούσε μόνο τα διαγνωστικά τεστ που θα εξακρίβωναν αποτελεσματικά και γρήγορα τους μολυσμένους από τους υγιείς

ανθρώπους κατά τα αρχικά στάδια της νόσου. Με αυτόν τον τρόπο θα ήταν δυνατή η ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Μια τέτοια στρατηγική θα είχε επίσης ένα επαρκές προφίλ ασφαλείας και θα ελαχιστοποιούσε το κόστος. Τέλος, θα εξασφάλιζε μια αμελητέα πιθανότητα για ανάπτυξη αντοχής στα αντιμυκητικά. (95)

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν διαγνωστικά τεστ με επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση μυκητιασικών λοιμώξεων. Ακόμα σημαντικότερο είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανίζονται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, στους οποίους τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι τόσο εμφανή όσο στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η διάγνωση να τίθεται σχετικά αργά κατά τη διάρκεια της νόσου όταν το βάρος της λοίμωξης είναι μεγάλο και η πιθανότητα για επιτυχή έκβαση της θεραπείας αναντίστοιχη. Επιπλέον, πολλές φορές απαιτούνται επεμβατικές τεχνικές για λήψη βιοψιών που θα βοηθήσουν στη διάγνωση. Η επιτυχής έκβαση της εν τω βάθει μυκητίασης είναι πιο εφικτή όταν γίνεται εγκαίρως αντιληπτή και ξεκινά η σωστή θεραπεία. (96)

Επιπλέον, η αμφοτερικίνη Β που αποτελεί ακόμα βασικό κομμάτι της εμπειρικής θεραπείας δεν γίνεται καλά ανεκτή από ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που συγχορηγούνται φάρμακα όπως η κυκλοσπορίνη ή ο τακρόλιμος. Αυτά τα μειονεκτήματα έχουν ως

αποτέλεσμα υψηλή θνητότητα, ιδιαίτερα μεταξύ ασθενών με λοιμώξεις από ασπέργιλλο και *Candida*. Αυτή ακριβώς η αδυναμία των ιατρών να διαγνώσουν με ακρίβεια τη μυκητίαση κατά την έναρξή της τους ώθησε να προσανατολιστούν σε μεθόδους πρόληψης της νόσου.(95,96)

Για πάνω από 2 δεκαετίες οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούσαν εμπειρικά τους αντιμυκητιασικούς παράγοντες χωρίς εμφανή αιτιολόγηση όταν υπήρχε υποψία μυκητίασης σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αυτή η στρατηγική αποσκοπούσε και κατάφερε να ελαττώσει τη σχετιζόμενη με λοιμώδη νοσήματα νοσηρότητα, όμως τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι αρκετά. Έτσι, πολλοί ασθενείς λάμβαναν θεραπεία που δε χρειαζόταν κάτι που τους εξέθετε στις τοξικές δράσεις των φαρμάκων. Επιπλέον, η χρήση των αντιμυκητιασικών όταν το όφελος από αυτά δεν ήταν τόσο μεγάλο αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών.(95)

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΕΙΔΗ NON-ALBICANS

Το πρόγραμμα επιτήρησης ARTEMIS έδειξε ο αριθμός των ειδών *Candida* που μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη στον άνθρωπο είναι μεγάλος αλλά και ότι η σχετική συχνότητα εμφάνισης των ειδών αυτών ως λοιμογόνοι παράγοντες αλλάζει σε σχέση με τον χρόνο (πίνακας 1.4).(32) Έτσι, παρόλο που η *C. albicans* παρέμεινε το πιο

κοινό είδος εν τω βάθει καντιντίασης σε όλη την υφήλιο (66%), παρατηρήθηκε μια πτώση της σχετικής συχνότητας της με την πάροδο του χρόνου. Κάτι παρόμοιο παρατηρήθηκε και σε άλλες εργασίες.(17) Παρόλο που ούτε η *C. glabrata* ούτε η *C. krusei* ελαττώθηκαν σημαντικά, η *C. tropicalis* (από 4.6% στο 7.5%) και η *C. parapsilosis* (από 4.2% σε 7.3%) αυξήθηκαν μεταξύ του 1997 και 2003.(32)

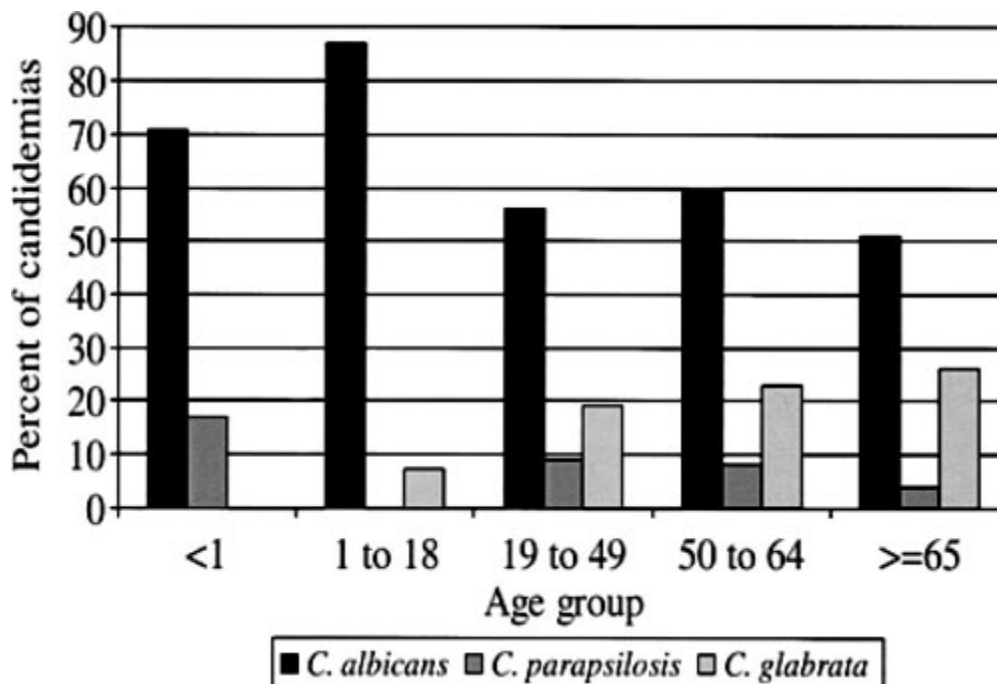
Η *C. glabrata* έχει εμφανιστεί αναμφισβήτητα ως ένα πολύ σημαντικό αίτιο εν τω βάθει καντιντίασης στις ΗΠΑ σε όλες σχεδόν τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί.(17,45,97,98) Οι Trick και συν απέδειξαν πως μόνο η επίπτωση της *C. glabrata* μεταξύ των ειδών *Candida* αυξήθηκε ως αίτιο καντινταιμίας μεταξύ των ετών 1989-1999,(17) ενώ όλες οι μελέτες δείχνουν πως είναι το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο καντινταιμίας (προκαλούν το 20-24% των περιπτώσεων) στις ΜΕΘ των ΗΠΑ.(14,17,45,47,48,99) Αντίθετα είναι λιγότερο συχνό αίτιο στην Ευρώπη και τη Λατινική Αμερική, όπου μάλιστα εμφανίστηκε και μια ελάττωση της συχνότητάς της.(35)

Οι αιτίες αυτής της ανισότητας στη γεωγραφική κατανομή της *C. glabrata* ως αιτίου καντινταιμίας δεν είναι σαφείς, αλλά – όπως έχει ήδη αναφερθεί □ είναι πολύ πιθανό να οφείλονται στην έκθεση στις αζόλες, την ηλικία, τις υποκείμενες ασθένειες, τη γεωγραφική

τοποθεσία ή και άλλους παράγοντες που δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί (41-57).

Οι περισσότερες από τις μελέτες επιτήρησης δεν έχουν μελετήσει τις διαφορές των μεθόδων αναγνώρισης των ειδών *Candida* που είναι εμπορικά διαθέσιμες. Σύμφωνα με τα δεδομένα που υπάρχουν, κάποια συστήματα (BacT/Alert vs BACTEC 9240) ή μέσα καλλιέργειών (BACTEC Mycosis IC/F vs BACTEC Plus Aerobic/F Medium) αιμοκαλλιέργειών μπορεί να αναγνωρίσουν ευκολότερα τη *C. glabrata* από κάποια άλλα.(50-52).

Σχήμα 1.4. Ποσοστά των καντινταιμιών συγκεκριμένων παθογόνων σε σχέση με την ηλικία των ασθενών. (Αναφορά 23)



Πολλές μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική τάση αυξημένης επίπτωσης καντινταιμίας λόγω *C. glabrata* με την αύξηση της ηλικίας

(σχήμα 1.4) (45,47,48,50,62,98) Οι Malani και συν έδειξαν πως οι ασθενείς άνω των 60 ετών είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καντινταιμία από *C. glabrata* αλλά και μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από αυτή.(45) Στη μελέτη τους ανέφεραν ότι οι παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία από *C. glabrata* ήταν τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, οι ΚΦΚ, η ΟΠΔ και η νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ο αποικισμός του στοματοφάρυγγα με *C. glabrata* ήταν επίσης συχνότερος στους ηλικιωμένους και τους ογκολογικούς ασθενείς, αλλά η σχέση του αποικισμού με την καντινταιμία δεν έχει αποδειχθεί.(57)

Είναι εδώ και αρκετά χρόνια γνωστή η συσχέτιση της αυξημένης επίπτωσης της *C. glabrata* με τη χρήση της φλουκοναζόλης. Η συσχέτιση αυτή είναι πιο ισχυρή κυρίως για τους ογκολογικούς ασθενείς και λιγότερο για τους υπόλοιπους ασθενείς. (76,100-102) Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η χρήση της φλουκοναζόλης δε αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της *C. glabrata*. Οι Lin και συν απέδειξαν πως η χρήση της πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης και της βανκομυκίνης σχετιζόταν με την καντινταιμία τόσο με *C. glabrata* όσο και *C. krusei*, ακόμα και μετά από τον πολυπαραγοντικό έλεγχο.(44) Επιπλέον, η μονομερής ουσιαστικά αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της *C. glabrata* στις ΗΠΑ ως αιτίου εν τω βάθει καντιντίασης χωρίς παρόμοια αύξηση στην Ευρώπη, και ενώ η ίδια αύξηση στη χρήση της φλουκοναζόλης

έχει παρατηρηθεί και στις ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη, υποδηλώνει πως θα πρέπει να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που πιθανόν να είναι πιο σημαντικοί από τη χρήση της φλουκοναζόλης αλλά δεν έχουν μελετηθεί ακόμα.(23) Σε αυτή την περίπτωση, η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου και η γενική κατάσταση του ασθενούς μπορεί να κατέχει κυρίαρχη θέση.(23) Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα αυτά τα γεγονότα, πρέπει να παραδεχτούμε πως η εδώ και χρόνια υπόθεση ότι η χρήση της φλουκοναζόλης είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση της *C. glabrata* δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένη, καθώς υπάρχουν αποδείξεις πως άλλοι παράγοντες μπορεί να παίζουν σημαντικότερο ρόλο.(23).

Παρομοίως, ενώ η *C. krusei* έχει εμφανιστεί ως παθογόνο μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών και έλαβαν φλουκοναζόλη προφυλακτικά, (76,101,103) η έκθεση στη φλουκοναζόλη από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει επαρκώς την αύξηση των λοιμώξεων από το συγκεκριμένο είδος, καθώς η αύξηση αυτή προηγήθηκε της χρήσης της φλουκοναζόλης ως προφυλακτική αγωγή σε κάποια από τα ιδρύματα τα οποία μελετήθηκαν.(104-106)

Επιπλέον, ενώ μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ουδετεροπενικούς ασθενείς έδειξαν πως η χορήγηση της φλουκοναζόλης σχετιζόταν με εν τω βάθει καντιντιάσεις από *C. krusei*,(76) μια νεότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε λιγότερο «ειδικό»

πληθυσμό, έδειξε πως η έκθεση στην πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη και τη βανκομυκίνη ήταν πιο σημαντική από την έκθεση στη φλουκοναζόλη.(44) Οι ερευνητές της τελευταίας μελέτης υπέθεσαν πως ο αποικισμός του δέρματος και του γαστρεντερικού συστήματος με *C. krusei* ευοδωνόταν από αυτούς τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, οι οποίοι αλλάζοντας τη φυσιολογική χλωρίδα, ελάττωναν εμμέσως και την αντίσταση του οργανισμού στον αποικισμό.(44) Τέλος, η *C. krusei* δεν εμφανίστηκε ποτέ σαν μείζον παθογόνο στο νοσοκομειακό περιβάλλον παρά το γεγονός ότι είχε τη δυνατότητα αυτή ως ένα είδος ανθεκτικό στη φλουκοναζόλη.(23) Μελέτες επιτήρησης από το 1992 ακόμα έχουν δείξει πως η σχετική συχνότητα της *C. krusei* μεταξύ των καντινταιμιών παραμένει σταθερή παρά την αύξηση στη χρήση της φλουκοναζόλης. (30,107,108)

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1^η Μετα-ανάλυση: Σύγκριση της φλουконаζόλης και της ιτρακοναζόλης ως προφυλακτική αγωγή σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες για την αποφυγή λοιμώξεων από μύκητες.

Η χημειοθεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών επιπλέκεται συχνά από ουδετεροπενία ($<1 \times 10^9$ ουδετερόφιλα/λίτρο), η οποία συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, ειδικά αν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω 0.5×10^9 /lit. Αν και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των λοιμώξεων είναι βακτηριακές, μερικές από αυτές μπορεί να προκαλούνται από μύκητες, με αποτέλεσμα να αργεί η έναρξη αντιμυκητιασικής θεραπείας. Οι μύκητες σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, (96,109,110) κυρίως επειδή δεν εκδηλώνονται με ειδικά συμπτώματα και/ή σημεία. Επιπλέον, οι διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις δεν είναι ούτε ευαίσθητες αλλά ούτε και ειδικές.(111,112) Τέλος, η εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων αυξάνει τη διάρκεια της νοσηλείας και, κατά συνέπεια, το κόστος αυτής.(113)

Ως αποτέλεσμα, έχουν προταθεί αρκετά προληπτικά σχήματα, τα οποία φαίνεται να είναι αποτελεσματικά σε διάφορα επίπεδα (ανάπτυξη επιπολής και εν τω βάθει λοιμώξεων, θνητότητα). Τόσο οι αζόλες όσο και τα πολυένια έχουν χρησιμοποιηθεί ως προφυλακτικά

σχήματα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Οι αζόλες, και μεταξύ αυτών η φλουконаζόλη και η ιτρακοναζόλη, έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο επειδή δύνανται να χορηγηθούν είτε από το στόμα (per os, PO) είτε ενδοφλέβια (ΕΦ) ενώ φαίνεται να σχετίζονται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα πολυένια. Ωστόσο, η ιτρακοναζόλη και η φλουконаζόλη παρουσιάζουν πολλές διαφορές μεταξύ τους, όπως το φάσμα και η βιοδιαθεσιμότητα κατά την χορήγηση από το στόμα.

Η φλουконаζόλη φαίνεται να είναι αποτελεσματική ως προφυλακτική αντιμυκητιασική αγωγή σε ουδετεροπενικούς ασθενείς,(93,114) αλλά δεν είναι δραστική έναντι ειδών ασπέργιλλου (115,116) και της *Candida krusei*, και έχει μικρή δραστικότητα όσον αφορά την *C. glabrata* (μόνο όταν χορηγείται σε υψηλότερη δόση). Αντιθέτως, η ιτρακοναζόλη είναι αποτελεσματική εναντίον τόσο του ασπέργιλλου όσο και της *Candida*, ενώ έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.(114) Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητά της όταν χορηγείται από το στόμα με τη μορφή κάψουλας δεν είναι επαρκής,(117) ιδιαίτερα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν κανονικά γεύματα και λαμβάνουν ταυτόχρονα αρκετά φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH. Αντιθέτως, το πόσιμο εναιώρημα της ιτρακοναζόλης, το οποίο είναι επίσης διαθέσιμο, έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τις κάψουλες.(118)

Αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) έχουν σχεδιαστεί για να μελετήσουν συγκριτικά την αποτελεσματικότητα της ιτρακοναζόλης και της φλουκοναζόλης στη μείωση της ανάπτυξης των μυκητιασικών λοιμώξεων και τη θνητότητα που τις συνοδεύει, αλλά τα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν δεν δύναται να χαρακτηριστούν τελεσίδικα. Επιπλέον, καμία από τις δυο ουσίες δεν έχει αναφερθεί ότι έχει κάποια επίδραση στη θνητότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με εξαίρεση ορισμένους υποπληθυσμούς ουδετεροπενικών ασθενών - εκείνους που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, (119) ενήλικες, και ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία.(114) Ως εκ τούτου, διεξήγαμε μια μετα-ανάλυση για την συγκριτική αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της φλουκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης.

Μέθοδοι

Ψάξαμε μεγάλες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως το PubMed (έως το Μάρτιο του 2005), το Current Contents Connect, η Cochrane Central Register για τις ΤΚΔ και τις βιβλιογραφικές αναφορές από σχετικά άρθρα, συμπεριλαμβανομένων των ανασκοπήσεων επί του θέματος, ώστε να εντοπιστούν οι ΤΚΔ που θα συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: «προφύλαξη», «πρόληψη», «αζόλες»,

«αντιμυκητικά», «φλουκοναζόλη», «ιτρακοναζόλη», «κοκκιοκυτταροπενία», «μικοναζόλη», «κετοκοναζόλη», «κλοτριμαζόλη», «ουδετεροπενία», «μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT)» και «μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (SCT)».

Δύο ανεξάρτητοι ερευνητές ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία, επέλεξαν τις ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση και αξιολόγησαν τα δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα της φλουκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης. Μια μελέτη θεωρήθηκε επιλέξιμη αν ήταν ΤΚΔ, συνέκρινε την προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης και ιτρακοναζόλης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς και παρείχε δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα των δύο αζολών, ή τη θνητότητα των ασθενών που ελάμβαναν τα δύο φάρμακα. Οι ΤΚΔ που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της φλουκοναζόλης ή της ιτρακοναζόλης με εικονικό φάρμακο, καμία θεραπεία ή πολυένια αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση. Οι ΤΚΔ που συνέκριναν άλλες αζόλες επίσης εξαιρέθηκαν. Η χρήση τοπικών αντιμυκητικών παραγόντων, όπως η νυστατίνη, ήταν επιτρεπτή. Η χορήγηση της ΕΦ αμφοτερικίνης Β δεν επιτρεπόταν, εκτός εάν υπήρχε υποψία ή τεκμηρίωση εν τω βάθει μυκητιασικής λοίμωξης ανθεκτικής στις χορηγούμενες αζόλες.

Ο ορισμός των διαφόρων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων έγινε με βάση τους ορισμούς που περιλαμβάνονται στις ΤΚΔ. Περιληπτικά, ως επιπολής μυκητιασική λοίμωξη ορίζεται μια λοίμωξη με κλινικά

συμπτώματα και/ή σημεία από το στόμα, τον οισοφάγο (χωρίς ιστολογική απόδειξη εν τω βάθει λοίμωξης), επιπολής λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, λοίμωξη κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και κολπική καντιντίαση με θετικές καλλιέργειες από την εστία της λοίμωξης. Υποψία εν τω βάθει μυκητιασικής λοίμωξης απαιτεί κλινικά συμπτώματα και/ή σημεία ή ακτινολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν αυτό το είδος της λοίμωξης. Η τεκμηριωμένη εν τω βάθει μυκητίαση απαιτεί θετικά ιστολογικά ευρήματα από εν τω βάθει ιστούς, με ή χωρίς συμπτώματα, σημεία ή ακτινολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν αυτού του τύπου τη λοίμωξη, ή, σε περιπτώσεις καντινταιμίας, την απομόνωση κάποιου είδους *Candida* σε τουλάχιστον μία καλλιέργεια αίματος. Ο όρος «συνολικές μυκητιασικές λοιμώξεις» αναφέρεται στο άθροισμα των εν τω βάθει και επιφανειακών μυκητιασικών λοιμώξεων. Ο όρος «εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις» αναφέρεται στο άθροισμα των τεκμηριωμένων και πιθανών εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων. Ο όρος «συνολικές τεκμηριωμένες μυκητιασικές λοιμώξεις» αναφέρεται στο άθροισμα των τεκμηριωμένων εν τω βάθει και επιπολής μυκητιασικών λοιμώξεων.

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ήταν: η ανάπτυξη τεκμηριωμένων μυκητιασικών λοιμώξεων, εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων, η ανάπτυξη λοιμώξεων από υφομύκητες ή ζυμομύκητες, η συνολική θνητότητα και η απόσυρση από τις μελέτες λόγω των

ανεπιθύμητων ενεργειών. Δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν οι συνολικές μυκητιασικές λοιμώξεις, πιθανές μυκητιασικές λοιμώξεις, επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις και η αποδιδόμενη στις μυκητιασικές λοιμώξεις θνητότητα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση λογισμικού μετα-ανάλυσης (Joseph Lau, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA). Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ αξιολογήθηκε με τη χρήση χ^2 ($p < 0.10$ υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα στην ανάλυση της ετερογένειας). Ο έλεγχος της πιθανότητας συστηματικών σφαλμάτων κατά την επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση έγινε με το Egger test. Οι συνολικοί (pooled) λόγοι των συμπληρωματικών πιθανοτήτων [odds ratios (ORs)] και τα όρια αξιοπιστίας [95% confidence interval, (CI)] για όλα τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Mantel-Haenszel όταν δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ και τη μέθοδο DerSimonian-Laird όταν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ. Η αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας της κάθε ΤΚΔ έγινε χρησιμοποιώντας στοιχεία από τη μέθοδο της τυχαιοποίησης, την ύπαρξη ή μη διπλής τυφλής μελέτης, το χειρισμό και την αναφορά των αιτίων αποχώρησης ασθενών από τη μελέτη, τη μέθοδο απόκρυψης της κατανομής και τη μέθοδο παραγωγής των ακολουθιών της κατανομής. Σε κάθε ένα από τα παραπάνω σημεία απονεμήθηκε ένας βαθμός, για να επιτευχθεί

μέγιστη βαθμολογία των 5 σημείων. Η ΤΚΔ που συγκεντρώνει 3 ή περισσότερους βαθμούς θεωρείται υψηλής ποιότητας, ενώ η ΤΚΔ που βαθμολογείται με 2 ή λιγότερες μονάδες θεωρείται χαμηλής ποιότητας, σύμφωνα με δημοσιευμένη μεθοδολογία. (120)

Αποτελέσματα

Μετά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιλέχθηκαν επτά ΤΚΔ που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των δύο αζολών που χορηγήθηκαν για την πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, καθώς και την συνολική θνητότητα. Πέντε ΤΚΔ συμπεριλήφθησαν στην κύρια ανάλυση για τη σύγκριση της φλουконаζόλης με την ιτρακοναζόλη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.(121-125) Δύο ΤΚΔ αποκλείστηκαν από την ανάλυση επειδή συνέκριναν τη φλουконаζόλη με την κλοτριμαζόλη και την κετοконаζόλη με τη μικοναζόλη.(126,127) Τα κύρια χαρακτηριστικά των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση φαίνονται στον Πίνακα 2.1. Η μέση βαθμολογία της ποιότητας των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν 2.6. Τρεις ΤΚΔ είχαν βαθμολογία 3 ή περισσότερο, ενώ δύο ΤΚΔ είχαν βαθμολογία 2 ή λιγότερο. Η αξιολόγηση της ποιότητας των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζεται στον πίνακα 2.2. Όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν δεν είχαν γνωστή αλλεργία στις ιμιδαζολικούς ή τριαζολικούς αντιμυκητικούς παράγοντες και δεν είχαν λάβει κανένα από τα φάρμακα της μελέτης

για 2-8 εβδομάδες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη. Η πλειοψηφία των ασθενών που μελετήθηκαν δεν είχαν ενεργό μυκητιασική ή βακτηριακή λοίμωξη ή/και ηπατική νόσο πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη.

Η ιπρακοναζόλη χορηγήθηκε από το στόμα σε τρεις ΤΚΔ, και είτε από το στόμα ή ΕΦ σε δύο ΤΚΔ. Η φλουκοναζόλη χορηγήθηκε από το στόμα σε τρεις ΤΚΔ, και είτε από το στόμα ή ΕΦ σε δύο ΤΚΔ. Η δόση και η διάρκεια χορήγησης τόσο της ιπρακοναζόλης όσο και της φλουκοναζόλης κυμαινόταν μεταξύ των μελετών (πίνακας 2.1). Η τοπική εφαρμογή νυστατίνης και αμφοτερικίνης Β ταυτόχρονα με τη χορήγηση των υπό μελέτη φαρμάκων επιτράπηκε σε μία ΤΚΔ. Δεν παρατηρήθηκαν συστηματικά σφάλματα κατά την επιλογή των ΤΚΔ ούτε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ τους.

Τα αποτελέσματα των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση συνοψίζονται στον Πίνακα 2.3. Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς αποσύρθηκαν από τις μελέτες λόγω της ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης σε

Πίνακας 2.1. Χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

Συγγραφείς (ref)	Έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός μελέτης	Πληθυσμός	Προφυλακτική αγωγή		Διάρκεια αγωγής	ITT (total)
				φλουκοναζόλη	ιτρακοναζόλη		
Marr (14)	2004	TKΔ	Αλλογενής ΜΑΑΚ	400mg q 24h PO/IV	PO 2.5 mg/kg q 8h, or IV 200 mg q 24h,	120-180 μέρες	304
Winston (15)	2003	TKΔ	Αλλογενής ΜΑΑΚ	IV 400mg q 24h for 14d, then PO 400mg q 24h	IV 200mg q 12h for 2d, then 200mg q24h for 12d, then PO 200mg q12h	100 days	140
Huijgens (16)	1999	ΔΤ TKΔ	Αιματολογικές κακοήθειες	PO 50mg q 12h	PO 100mg q 12h	Μέχρι PMN >1000/ml	213
Morgenstern (17)	1999	TKΔ	Αιματολογικές κακοήθειες και ΜΜΟ/ΜΑΑΚ	PO 100mg q 24h	PO 2.5 mg/kg q 12h	Μέχρι 90 μέρες	591
Analloro (18)	1995	TKΔ	Αιματολογικές κακοήθειες	PO 300mg/d	400mg/d	Μέχρι PMN >1000/ml	59

Outcomes are reported for the fluconazole versus the itraconazole group.

‡ All dosages were adjusted to renal function.

ITT: intention to treat, PO: per os, IV: ενδοφλέβια, NA: μη επαρκή δεδομένα, ΔΤ: διπλή τυφλή, ΜΜΟ: μεταμόσχευση μυελού των οστών, ΜΑΑΚ: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Πίνακας 2.2. Η μεθοδολογική αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

Συγγραφείς	Τυχαιοποίηση	Δημιουργία κατανομής	Απόκρυψη κατανομής	Διπλή τυφλή	Αναφορά στις αποσύρσεις
Marr και συν	Ναι	Μέσω υπολογιστή	Ναι	Όχι	Ναι
Winston και συν	Ναι	Δεν αναφέρεται	Ναι	Όχι	Ναι
Huijgens και συν	Ναι	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Ναι	Ναι
Morgenstern και συν	Ναι	Μέσω υπολογιστή	Δεν αναφέρεται	Όχι	Όχι
Analloro και συν	Ναι	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Όχι	Όχι

σύγκριση με την ιπρακοναζόλη (OR 0.26, 95% CI: 0.18 – 0.40, σχήμα 2.1, πέντε ΤΚΔ). Οι διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν η πιο συνηθισμένη αιτία για την απόσυρση ασθενών από τις μελέτες, ενώ η ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία αποτέλεσε επίσης σημαντικό λόγο για την αποχώρηση ασθενών από τις μελέτες. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ανάπτυξη τεκμηριωμένων μυκητιασικών λοιμώξεων (OR 1.51, 95% CI: 0.97-2.35, σχήμα 2.2, πέντε ΤΚΔ), εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων (OR 1.44, 95% CI: 0.96-2.17, σχήμα 2.3, τέσσερις ΤΚΔ), πιθανών μυκητιασικών λοιμώξεων (OR 1.23, 95% CI: 0.74-2.02, σχήμα 2.4, τέσσερις ΤΚΔ), επιφανειακών μυκητιασικών λοιμώξεων (OR 1.49, 95% CI: 0.67-3.31, τρεις ΤΚΔ) και την ανάπτυξη λοιμώξεων από υφομύκητες (OR 1.36, 95% CI: 0.83-2.24, τέσσερις ΤΚΔ) ή ζυμομύκητες (OR 2.28, 95% CI: 0.92 – 5.66, τρεις ΤΚΔ). Ωστόσο, η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης σχετίστηκε με την εμφάνιση περισσότερων μυκητιασικών λοιμώξεων στο σύνολο

Πίνακας 2.3. Αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

Συγγραφείς	Ποιότητα μελέτης	Θνητότητα		Μυκητιάσεις					Αποχωρήσεις λόγω παρενεργειών
		Ολική	Σχετιζόμενη με μύκητες	Εν τω βάθει	Επιπολής	Σύνολο	Τεκμηριωμένες	Πιθανές	
Marr και συν	4	44/148 vs 55/151	11/148 vs 12/151	28/148 vs 26/151	NA	NA	14/148 vs 15/151	14/148 vs 12/151	24/148 vs 54/151
Winston και συν	3	28/67 vs 32/71	12/67 vs 6/71	17/67 vs 6/71	2/67 vs 3/71	19/67 vs 9/71	19/67 vs 9/71	NA	1/67 vs 6/71
Huijgens και συν	3	7/101 vs 11/101	3/101 vs 6/101	4/101 vs 4/101	3/101 vs 0/101	14/101 vs 8/101	7/101 vs 4/101	7/101 vs 4/101	0/101 vs 0/101
Morgenstern και συν	2	11/293 vs 3/288	4/293 vs 0/288	13/293 vs 10/288	10/293 vs 7/288	23/293 vs 17/288	11/293 vs 5/288	12/293 vs 12/288	13/293 vs 51/288
Analloro και συν	1	2/28 vs 2/31	0/28 vs 0/31	NA	NA	4/28 vs 6/31	1/28 vs 4/31	3/28 vs 2/31	NA

NA: μη επαρκή δεδομένα

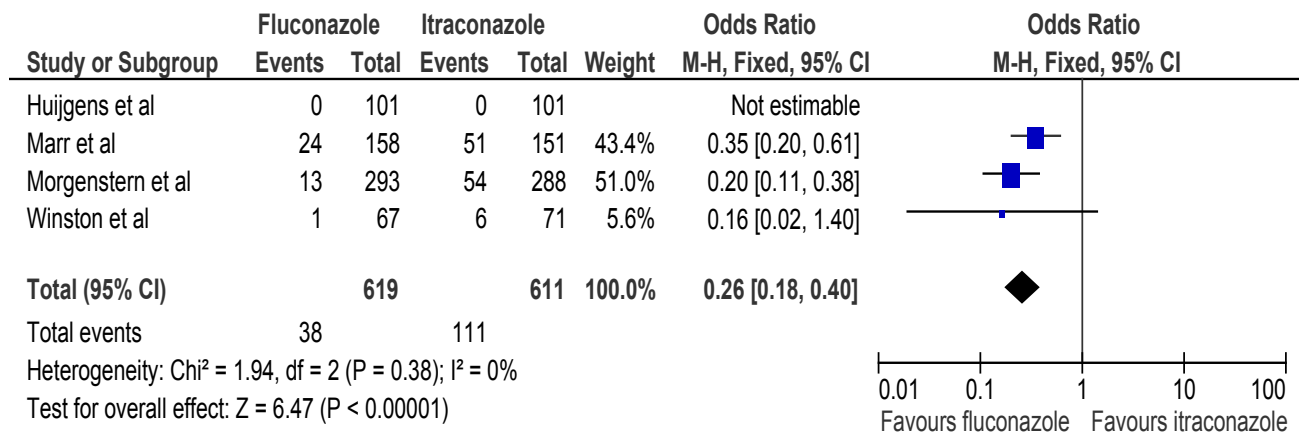
τους (OR 1.62, 95% CI: 1.06-2.48, σχήμα 2.5, τέσσερις ΤΚΔ). Τέλος, δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φλουκοναζόλης και ιτρακοναζόλης στη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτιολογία (OR 0.89, το 95% CI: 0.63-1.24, σχήμα 2.6, πέντε ΤΚΔ) και τη θνητότητα που αποδίδεται από τους συγγραφείς στις μυκητιασικές λοιμώξεις (OR 1.30, 95% CI: 0.75-2.25, πέντε ΤΚΔ).

Συζήτηση

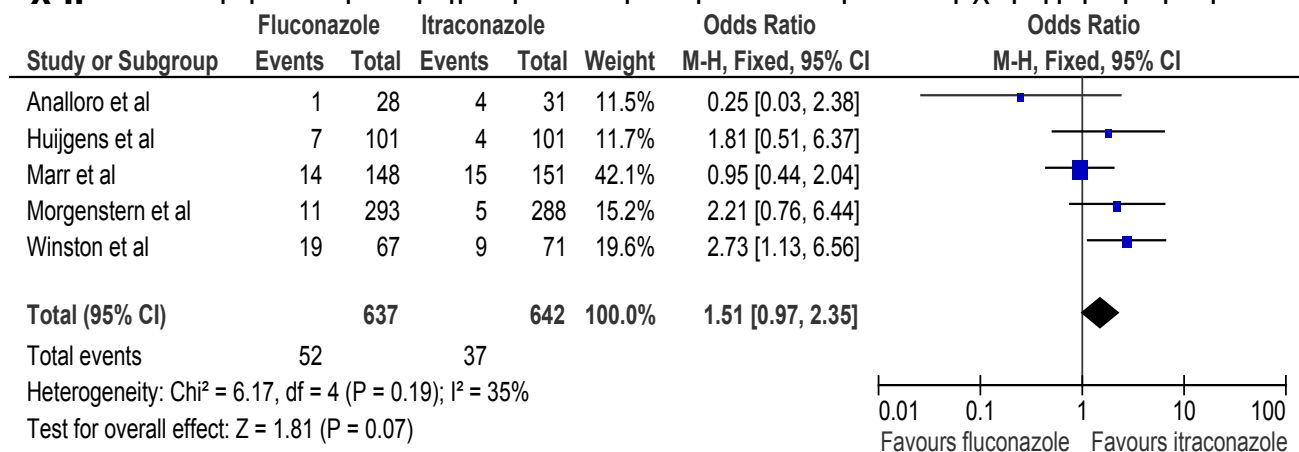
Τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι η φλουκοναζόλη είναι ασφαλέστερη από την ιτρακοναζόλη όταν χρησιμοποιείται για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Αντίθετα, η ιτρακοναζόλη σχετίζεται με λιγότερες μυκητιασικές λοιμώξεις, γεγονός που αποτελεί ένδειξη καλύτερης αποτελεσματικότητας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Ένα ενδιαφέρον σημείο είναι ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ φλουκοναζόλης και ιτρακοναζόλης σχετικά με την ανάπτυξη λοιμώξεων από υφομύκητες. Επιπλέον, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων σε σχέση με τη θνητότητα των ασθενών.

Οι αζόλες έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως αντιμυκητική προφύλαξη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες,(128-131) και θεωρούνται εν γένει ασφαλείς για τον σκοπό αυτό. Η φλουκοναζόλη είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος αντιμυκητικός παράγοντας για προφύλαξη. Η ιτρακοναζόλη από

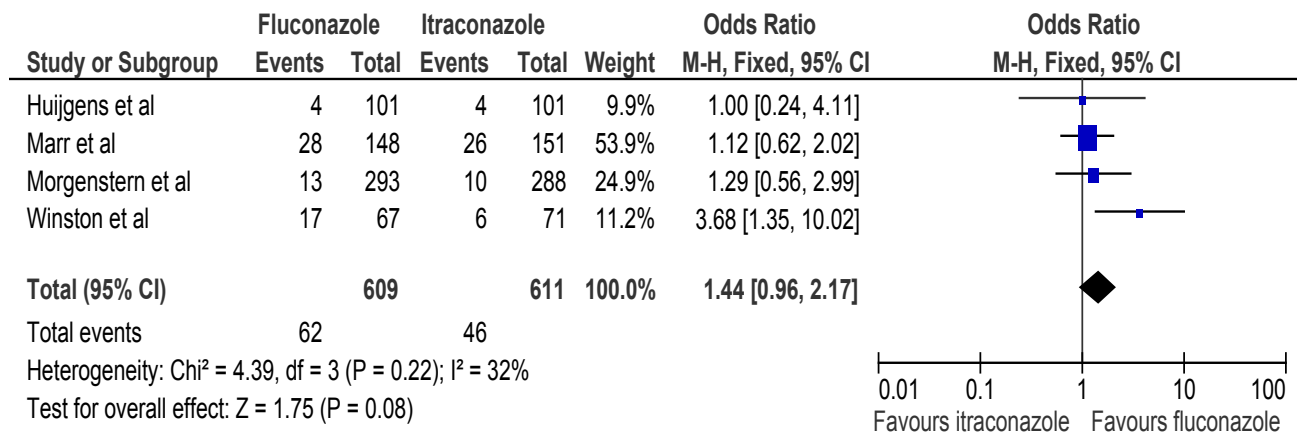
Σχήμα 2.1 Ασθενείς που αποσύρθηκαν από τις μελέτες λόγω παρενεργειών



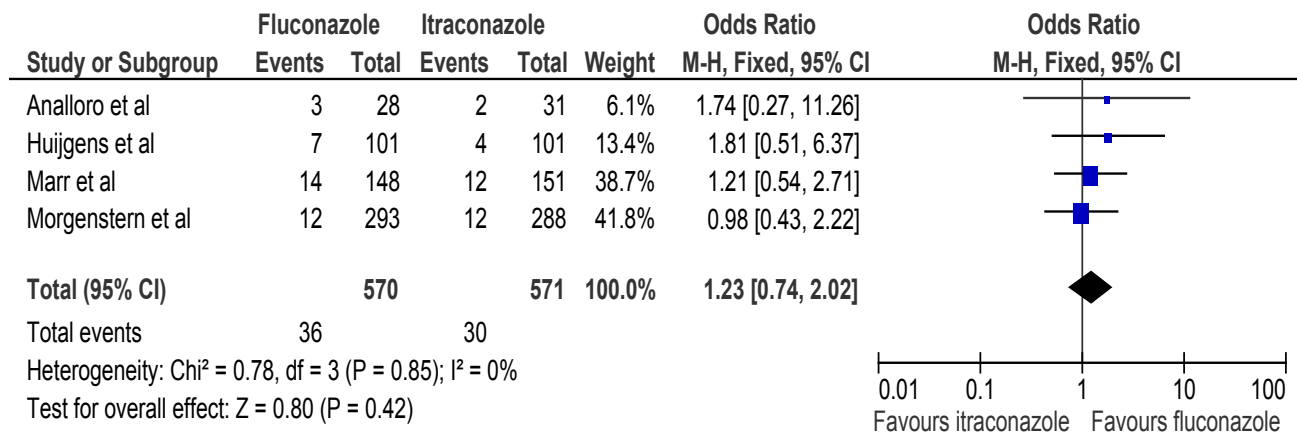
Σχήμα 2.2 Εμφάνιση τεκμηριωμένων μυκητιάσεων μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας.



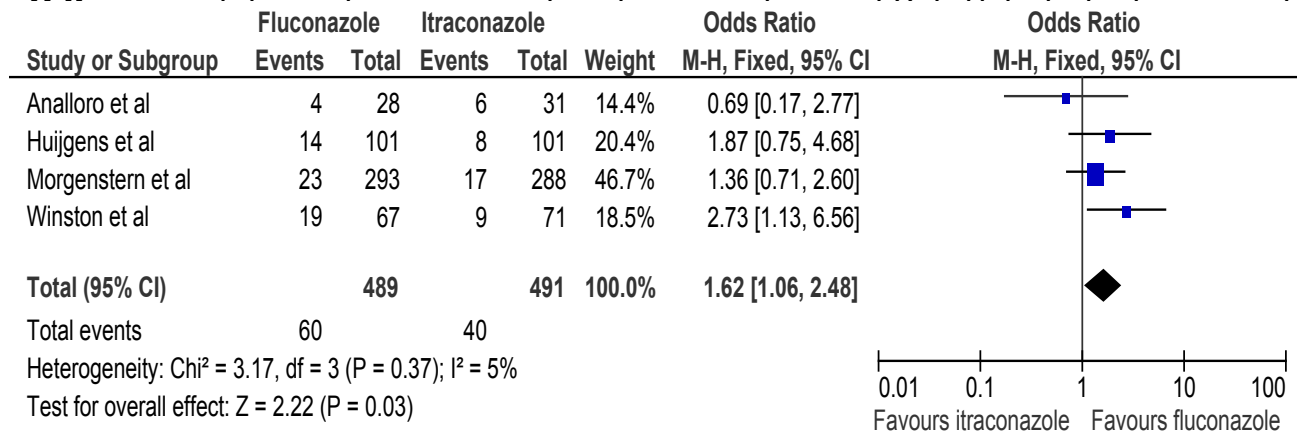
Σχήμα 2.3 Εμφάνιση εν τω βάθει μυκητιάσεων μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας.



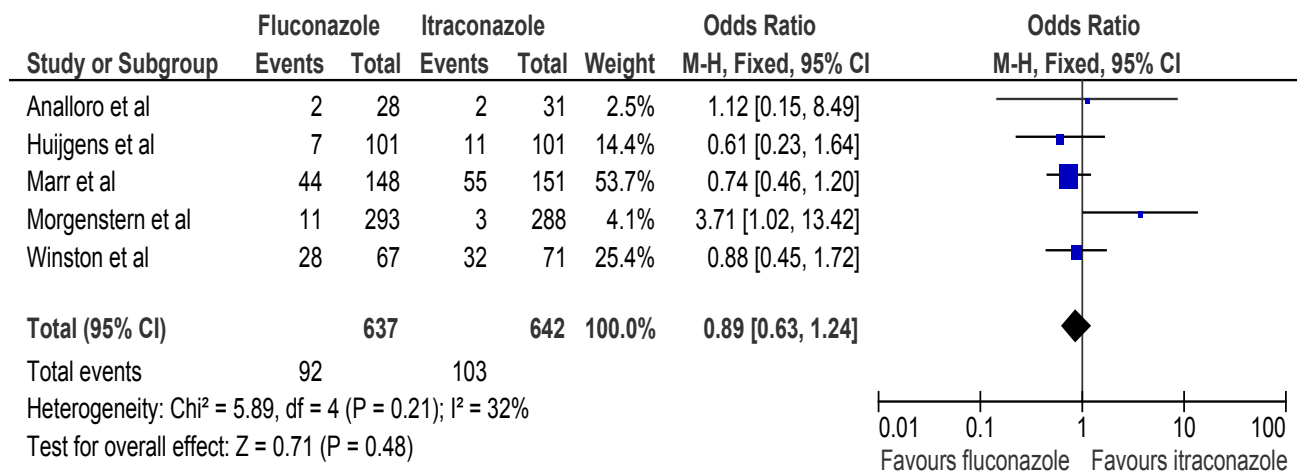
Σχήμα 2.4 Εμφάνιση πιθανών μυκητιάσεων μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας.



Σχήμα 2.5 Εμφάνιση συνολικών μυκητιάσεων μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας.



Σχήμα 2.6 Ολική θνητότητα μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας.



την άλλη, παρά το ευρύτερο φάσμα της δεν είναι τόσο δημοφιλής ως προφυλακτική αγωγή. Τρεις μετα-αναλύσεις που προηγήθηκαν, κατέληξαν ότι τα δύο φάρμακα είναι το ίδιο αποτελεσματικά στην ελάττωση των μυκητιασικών λοιμώξεων όταν χρησιμοποιούνται για προφύλαξη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Αν και τα δύο φάρμακα οδήγησαν στην ελάττωση της θνητότητας που αποδόθηκε στις μυκητιασικές λοιμώξεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κανένα από τα δύο δεν συσχετίστηκε με μείωση της συνολικής θνητότητας από όλα τα αίτια.(93,114,132). Επιπλέον, η ιτρακοναζόλη σχετίστηκε με την ανάπτυξη στατιστικά περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, καμία θεραπεία ή άλλους αντιμυκητικούς παράγοντες.

Μία από τις μετα-αναλύσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω έδειξε ότι η ιτρακοναζόλη ήταν αποτελεσματική στην ελάττωση των λοιμώξεων από *Aspergillus spp*, αν η δόση της ήταν επαρκής και η μορφή χορήγησης (πόσιμο διάλυμα) ήταν κατάλληλη.(132) Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ιτρακοναζόλη είναι αποτελεσματική ως προφύλαξη έναντι λοιμώξεων από *Aspergillus spp* σε δόση των 200 mg ή περισσότερο όταν χορηγείται ΕΦ, και 400 mg ή περισσότερο όταν χορηγείται ως πόσιμο διάλυμα. Αντίθετα, η ιτρακοναζόλη δεν προτείνεται ως προφύλαξη κατά του *Aspergillus spp* όταν χορηγείται με τη μορφή κάψουλας. Στην παρούσα μετα-ανάλυση δεν βρέθηκε διαφορά όσον αφορά την πρόληψη των

λοιμώξεων από υφομύκητες μεταξύ ιτρακοναζόλης και φλουκοναζόλης. Ωστόσο, θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι η ιτρακοναζόλη δεν χορηγήθηκε σε όλες τις ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση με τη μορφή πόσιμου διαλύματος ή ΕΦ. Ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα για το σημαντικό αυτό θέμα.

Η αμφοτερικίνη Β έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική για την προφύλαξη σε ΒΜΤ.(133,134) Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αμφοτερικίνη Β συσχετίστηκε με ελάττωση της συνολικής θνητότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή καμία θεραπεία. (135) Αυτή η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε ΤΚΔ των λιπιδιακών και μη μορφών της αμφοτερικίνης Β, σε από του στόματος ή ΕΦ χορήγηση, για προφύλαξη ή ως εμπειρική θεραπεία. Ωστόσο, σε μια άλλη μετα-ανάλυση ΤΚΔ δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη φλουκοναζόλη και την αμφοτερικίνη Β τόσο στη θνητότητα όσο και στην εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων.(136) Θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι στις περισσότερες ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη δεύτερη μετα-ανάλυση η αμφοτερικίνη Β χορηγήθηκε από το στόμα. Επίσης, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της αμφοτερικίνης Β αναγκάστηκαν να διακόψουν την φαρμακευτική αγωγή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπάρχει ανησυχία σχετικά με την ανάπτυξη ανθεκτικών *Candida spp*

και την επιλογή *non-albicans spp* όταν χρησιμοποιείται η φλουκοναζόλη προφυλακτικά.(76,103) Δυστυχώς, δεδομένα σχετικά με αυτό το θέμα δε δημοσιεύθηκαν σε καμιά από τις ΤΚΔ που περιλαμβάνονται σε αυτή τη μετα-ανάλυση. Αν και δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η χρησιμοποίηση ενός αντιμικροβιακού παράγοντα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών, η βιβλιογραφία δεν περιλαμβάνει πολλές αναφορές για τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.(93,114,137, 138)

Η παρούσα μετα-ανάλυση έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, μόνο πέντε RCTs έχουν συμπεριληφθεί στην κύρια ανάλυση. Δεύτερον, η διάρκεια χορήγησης των αντιμυκητικών φαρμάκων κυμαινόταν μεταξύ των μελετών. Συγκεκριμένα, σε δύο ΤΚΔ, η χορήγηση των αζολών συνεχίστηκε μέχρι την εξάλειψη της ουδετεροπενίας, ενώ στις υπόλοιπες ΤΚΔ, η χορήγηση των αζολών συνεχίστηκε για 90-180 μέρες. Η διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ήταν επίσης διαφορετική μεταξύ των ΤΚΔ. Τρίτον, οι δόσεις τόσο της φλουκοναζόλης όσο και της ιτρακοναζόλης δεν ήταν ίδια σε όλες τις μελέτες. Τέλος, η μετα-ανάλυση αναφέρεται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, δηλαδή ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή λαμβάνουν θεραπεία για άλλες αιματολογικές κακοήθειες (λευχαιμία, λέμφωμα και πολλαπλούν

μυέλωμα), επομένως τα αποτελέσματά της δεν μπορούν να γενικευθούν και σε άλλες ομάδες ουδετεροπενικών ασθενών.

Εν κατακλείδι, η φλουκοναζόλη και η ιτρακοναζόλη είναι εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση της θνητότητας όταν χορηγούνται ως προφύλαξη κατά τη διάρκεια της περιόδου ουδετεροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου της μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Παρόλο που η ιτρακοναζόλη συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα επεισόδια στο σύνολο των μυκητιασικών λοιμώξεων και στατιστικώς μη σημαντικά λιγότερα επεισόδια τεκμηριωμένων και εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων, η χορήγησή της συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και ανάγκη απόσυρσης ασθενών από τις ΤΚΔ, γεγονός που αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα. Επιπλέον, καθώς η πλειοψηφία των μυκητιασικών λοιμώξεων σε αυτόν τον πληθυσμό συνεχίζουν να οφείλονται σε *Candida spp* (αν και η συχνότητα των υπολοίπων αυξάνεται), η φλουκοναζόλη φαίνεται να αποτελεί μία κατάλληλη και ασφαλή επιλογή.

2^η Μετα-ανάλυση: Η χρήση των αζολών ως προφύλαξη έναντι μυκητιασικών λοιμώξεων σε χειρουργικούς ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας

Τα διάφορα είδη *Candida* αποτελούν τμήμα της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπινου δέρματος και των βλεννογόνων. Ταυτόχρονα, οι μύκητες αποτελούν σημαντικά παθογόνα που προκαλούν ευκαιριακές κυρίως λοιμώξεις με αυξανόμενη συχνότητα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Σύμφωνα με το Πρόγραμμα Νοσοκομειακών Λοιμώξεων που κυκλοφορεί από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) των ΗΠΑ, η συχνότητα των μυκητιασικών λοιμώξεων αυξήθηκε μεταξύ 1980 και 1990 από 2,0 σε 3,8 λοιμώξεις ανά 1.000 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικής αύξησης των επεισοδίων καντινταιμίας. (139)

Τα είδη *Candida* συνήθως απομονώνονται από ασθενείς με εγκαύματα ή τραύματα που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και ασθενείς με εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα, αιματολογικές κακοήθειες, και μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών.(139) Ειδικότερα, τα είδη *Candida* είναι το τέταρτο σε συχνότητα παθογόνο που απομονώνεται από το αίμα σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε χειρουργική μονάδα εντατικής θεραπείας (ΧΜΕΘ).(140) Επιπλέον, η εμφάνιση αυτών των

λοιμώξεων συνδέεται με αυξημένη συνολική και αποδιδόμενη θνητότητα (που κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 20% σε 85% και από 30% έως 60%) αλλά και με νοσηρότητα, η οποία επιμηκύνει τη διάρκεια της παραμονής ΜΕΘ και αυξάνει την κόστος της νοσηλείας.(140) Πολλοί παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη των μυκητιασικών λοιμώξεων σε ΧΜΕΘ και άλλους ασθενείς υψηλού κινδύνου έχουν προσδιοριστεί.(83) ωστόσο, η προγνωστική τους αξία παραμένει ασαφής. Μεταξύ αυτών, ο αποικισμός με *Candida spp* φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι σε μελέτες έχει βρεθεί πως οι μύκητες που αποικίζουν τον ανθρώπινο οργανισμό ταυτίζονται με τους μύκητες που προκαλούν τη λοίμωξη στο 84-94% των περιπτώσεων.(141,142) Ταυτόχρονα, η πιθανότητα λοίμωξης από *Candida spp* ελλείπει προηγούμενου αποικισμού είναι πολύ χαμηλή (αρνητική προγνωστική αξία 94-100%).

Τα συμπτώματα και σημεία των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι μη ειδικά, ενώ οι διαθέσιμες μικροβιολογικές (συμπεριλαμβανομένων των καλλιιεργειών αίματος) και απεικονιστικές εξετάσεις συνήθως δεν παρέχουν μια οριστική και έγκαιρη διάγνωση.(112,143) Η προφύλαξη με αντιμυκητικά σχήματα έχει προταθεί ως μια αποτελεσματική προσέγγιση για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.(111) Οι αζόλες, λόγω των λίγων ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζουν και τη δυνατότητα

από του στόματος χορήγησης, αξιολογήθηκαν σε αρκετές ΤΚΔ ως προς την αποτελεσματικότητά τους για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν υπόνοιες πως οι αζόλες συμβάλλουν στην επιλογή ανθεκτικών *Candida spp* και μια στροφή προς *non-albicans spp.* (139,144) Στις περισσότερες μελέτες, η χρήση του προφυλακτικού σχήματος οδήγησε στην ελάττωση των ευκαιριακών μυκητιασικών λοιμώξεων, χωρίς όμως να αποδεικνύεται κάποια επίδραση στη θνητότητα.

Κάναμε μια μετα-ανάλυση ΤΚΔ σε ασθενείς ΧΜΕΘ, ώστε να επανεκτιμήσουμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αζολών σε μεγαλύτερη κλίμακα και να διευκρινίσουμε το θέμα της θνητότητας.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ψάξαμε μεγάλες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως το PubMed (έως το Μάρτιο του 2005), το Current Contents Connect, η Cochrane Central Register για τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και τις βιβλιογραφικές αναφορές από σχετικά άρθρα, συμπεριλαμβανομένων των ανασκοπήσεων επί του θέματος, ώστε να εντοπιστούν οι ΤΚΔ που θα συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: «προφύλαξη», «πρόληψη», «αντιμυκητιασικά», «αζόλες», «φλουκοναζόλη», «ιτρακοναζόλη», «κετοκοναζόλη», «μικοναζόλη», «κλοτριμαζόλη»,

«αμφοτερικίνη Β», «νυστατίνη», «χειρουργική», «μεταμόσχευση», και «μονάδα εντατικής θεραπείας».

Δύο ανεξάρτητοι ερευνητές ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία και εντόπισαν τις ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση και αξιολόγησαν των δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα των αζολών. Οποιαδήποτε διαφωνία μεταξύ των δύο επιλύθηκε με αμοιβαία συναίνεση σε συνεδριάσεις που συμμετείχαν όλοι οι συγγραφείς. Μία μελέτη θεωρήθηκε επιλέξιμη εάν α) ήταν μια τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, β) εστιάστηκε στο ρόλο των αζολών ως προφύλαξη έναντι των μυκητιασικών λοιμώξεων (κυρίως κατά *Candida spp*), σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΧΜΕΘ, και γ) παρείχε δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα των αζολών, ή τη θνητότητα των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Δεν τέθηκε κανένας περιορισμός στη γλώσσα την οποία ήταν γραμμένη η ΤΚΔ. Τόσο διπλές-τυφλές όσο και ανοιχτές ΤΚΔ δύνανται να περιληφθούν στην ανάλυση. Οι ΤΚΔ που επικεντρώνονται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των αζολών αποκλείστηκαν από την μετα-ανάλυση. ΤΚΔ που μελετούσαν την επίδραση της αζολών στην παραγωγή ορμονών των επινεφριδίων και ΤΚΔ στις οποίες οι αζόλες χρησιμοποιήθηκαν ως preemptive ή ως εμπειρική θεραπεία επίσης αποκλείστηκαν. ΤΚΔ που μελέτησαν την αμφοτερικίνη Β ή τη νυστατίνη ως αντιμυκητιασική προφύλαξη, ή

συνέκριναν αζόλες με πολυένια ή άλλους αντιμυκητιασικούς απορρίφθηκαν από τη μετα-ανάλυση.

Ο ορισμός των διαφόρων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων έγινε με βάση τους ορισμούς που περιλαμβάνονται στις ΤΚΔ. Περιληπτικά, ως επιπολής μυκητιασική λοίμωξη ορίζεται μια λοίμωξη με κλινικά συμπτώματα και/ή σημεία από το στόμα, τον οισοφάγο (χωρίς ιστολογική απόδειξη εν τω βάθει λοίμωξης), επιπολής λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, λοίμωξη κατώτερου ουροποιητικού συστήματος και κολπική καντιντίαση με θετικές καλλιέργειες από την εστία της λοίμωξης. Η πιθανή εν τω βάθει μυκητιασική λοίμωξη απαιτεί κλινικά συμπτώματα και/ή σημεία ή ακτινολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν αυτό το είδος της λοίμωξης. Η τεκμηριωμένη εν τω βάθει μυκητίαση απαιτεί θετικά ιστολογικά ευρήματα από εν τω βάθει ιστούς, με ή χωρίς συμπτώματα, σημεία ή ακτινολογικά ευρήματα που υποδηλώνουν αυτού του τύπου της λοίμωξης, ή, σε περιπτώσεις καντινταιμίας, την απομόνωση κάποιου είδους *Candida* σε τουλάχιστον μία καλλιέργεια αίματος. Ο όρος «συνολικές μυκητιασικές «λοιμώξεις» αναφέρεται στο άθροισμα των εν τω βάθει και επιπολής μυκητιασικών λοιμώξεων. Ο όρος «εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις» αναφέρεται στο άθροισμα των τεκμηριωμένων και πιθανών εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων. Ο όρος «συνολικές τεκμηριωμένες μυκητιασικές λοιμώξεις» αναφέρεται

στο άθροισμα των τεκμηριωμένων εν τω βάθει και επιπολής μυκητιασικών λοιμώξεων.

Υψηλού και χαμηλού κινδύνου ασθενείς: Ασθενείς με τρεις ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μια τέτοιας λοίμωξης, ενώ ασθενείς με δύο ή λιγότερους παράγοντες κινδύνου θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου. Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση θεωρήθηκαν υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων αν αναμενόταν να παραμείνουν στη ΜΕΘ για διάστημα περισσότερων από 5 ημερών από το χειρουργείο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Στις περισσότερες από τις ΤΚΔ που περιλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση δεν αναφέρθηκαν συγκεκριμένοι ορισμοί για την τοξικότητα των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας και ηπατοτοξικότητας, αν και δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα των αζολών αναφέρθηκαν σε κάποιες από τις μελέτες. Ηπατοτοξικότητα ορίστηκε ως αύξηση των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας πέντε φορές πάνω από το κανονικό ανώτατο όριο.

Η ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων, η θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αζολών σε σχέση με το

εικονικό φάρμακο θεωρήθηκαν ως πρωταρχικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης. Η ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων αναλύθηκε περαιτέρω χρησιμοποιώντας τρεις προεπιλεγμένες κατηγορίες: καντινταιμία, εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις, και επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις. Η θνητότητα μελετήθηκε επίσης στο υποσύνολο των ΤΚΔ που εξέτασαν την ίδια αζόλη και τον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Η θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο μελετήθηκε με βάση αναφερόμενα στοιχεία για τη θνητότητα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση λογισμικού μετα-ανάλυσης (Joseph Lau, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA). Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ αξιολογήθηκε με τη χρήση χ^2 ($p < 0.10$ υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα στην ανάλυση της ετερογένειας). Ο έλεγχος της πιθανότητας συστηματικών σφαλμάτων κατά την επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση έγινε με το Egger test. Οι συνολικοί (pooled) λόγοι των συμπληρωματικών πιθανοτήτων [odds ratios (ORs)] και τα όρια αξιοπιστίας [95% confidence interval, (CI)] για όλα τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Mantel-Haenszel όταν δεν παρατηρείται ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ και τη μέθοδο DerSimonian-Laird όταν παρατηρείται ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ. Η αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας της κάθε ΤΚΔ έγινε χρησιμοποιώντας στοιχεία από τη

μέθοδο της τυχαιοποίησης, την ύπαρξη ή μη διπλής τυφλής μελέτης, το χειρισμό και την αναφορά των αιτίων αποχώρησης ασθενών από τη μελέτη, τη μέθοδο απόκρυψης της κατανομής και τη μέθοδο παραγωγής των ακολουθιών της κατανομής. Σε κάθε ένα από τα παραπάνω σημεία απονεμήθηκε ένας βαθμός, για να επιτευχθεί μέγιστη βαθμολογία των 5 σημείων. Η ΤΚΔ που συγκεντρώνει 3 ή περισσότερους βαθμούς θεωρείται υψηλής ποιότητας, ενώ η ΤΚΔ που βαθμολογείται με 2 ή λιγότερες μονάδες θεωρείται χαμηλής ποιότητας, σύμφωνα με προηγούμενα δημοσιευμένα μεθοδολογία. (120)

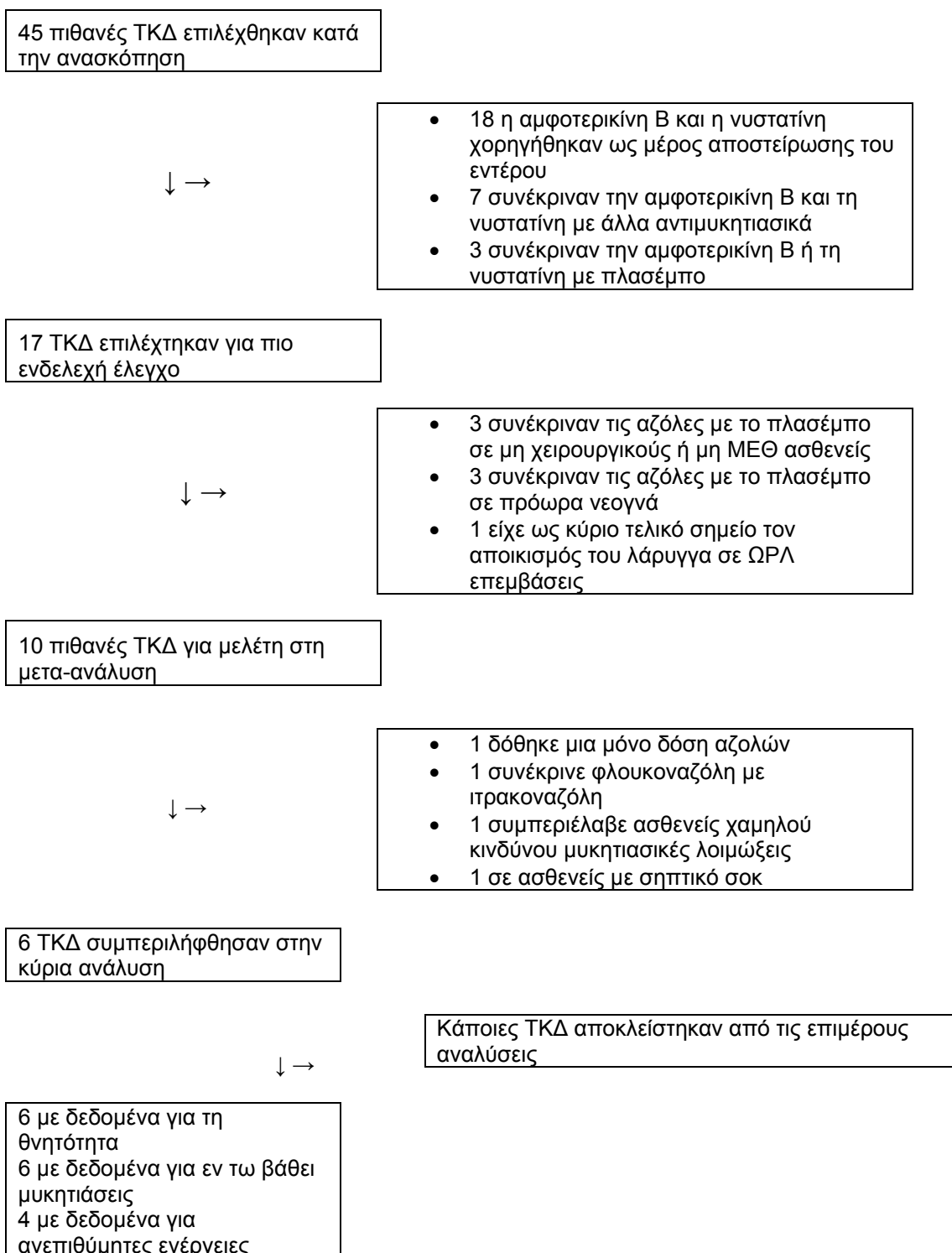
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την βιβλιογραφική αναζήτηση εντοπίστηκαν 45 δημοσιευμένες ΤΚΔ που μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της αντιμυκητιασικής προφύλαξης σε ασθενείς της ΜΕΘ που έχουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων. Από αυτές, 18 αποκλείστηκαν επειδή μελέτησαν την αμφοτερικίνη Β ή τη νυστατίνη ως μέρος μιας επιλεκτικής αποστείρωσης του εντέρου, 6 επειδή μελέτησαν την αμφοτερικίνη Β ή τη νυστατίνη μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες σε σύγκριση με κάποιον άλλο αντιμυκητιασικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένων των αζολών, 3 επειδή η αμφοτερικίνη Β ή η νυστατίνη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο ή καμία θεραπεία, 3 διότι συνέκριναν την αποτελεσματικότητα των αζολών έναντι του εικονικού φαρμάκου σε

χειρουργικούς ασθενείς που δε νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, και 3 διότι συνέκριναν τις αζόλες με το εικονικό φάρμακο σε πρόωρα, χαμηλού βάρους βρέφη. Επιπλέον, 1 ΤΚΔ αποκλείστηκε επειδή χρησιμοποιήθηκε περιεγχειρητικά μία μόνο δόση φλουконаζόλης ως προφύλαξη, 1 επειδή το κύριο αποτέλεσμα της ήταν ο αποικισμός με *Candida* και/ή λοίμωξης προσθετικών συσκευών ασθενείς μετά από λαρυγγεκτομή, 1 γιατί συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της ιτρακοναζόλης με της φλουконаζόλης, 1 διότι διεξήχθη σε ένα μικτό πληθυσμό ασθενών χαμηλού και υψηλού κινδύνου χωρίς να δίνει ξεχωριστά αποτελέσματα για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων και δεν ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, και 1 επειδή μελέτησε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη μυκητιάσεων.

Στο Σχήμα 2.7, παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής που περιγράφει τη διαδικασία επιλογής των ΤΚΔ που εισήχθησαν στην τελική ανάλυση. Μία ΤΚΔ που μελέτησε την αποτελεσματικότητα της αντιμυκητιασικής προφύλαξης σε ασθενείς ΧΜΕΘ με σηπτικό σοκ λόγω βακτηριακής λοίμωξης (145) χρησιμοποιήθηκε μόνο στη δευτερεύουσα ανάλυση, μαζί με τις άλλες έξι ΤΚΔ της κύριας ανάλυσης,(82,94,146-149) δεδομένου ότι οι ασθενείς με σηπτικό σοκ αποτελούν ειδική κατηγορία. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή την ΤΚΔ είχαν ήδη μια τεκμηριωμένη σοβαρή

Σχήμα 2.7. Διάγραμμα ροής των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που ανασκοπήθηκαν.



βακτηριακή λοίμωξη που οδήγησε στο σηπτικό σοκ, ενώ οι ασθενείς που συμμετείχαν στις άλλες ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση είχαν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για μυκητιασικές λοιμώξεις, αλλά το σηπτικό σοκ δεν αποτελούσε κριτήριο ένταξης ασθενών στη μελέτη. Δύο από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην κύρια ανάλυση ανέφεραν αποτελέσματα τόσο για παθολογικούς όσο και χειρουργικούς ασθενείς: Garbino et al. (94) με 62% χειρουργικούς ασθενείς και Pelz et al. (82) με το 92% χειρουργικούς ασθενείς.

Τα κύρια χαρακτηριστικά όλων των ΤΚΔ που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.4. Οι παράγοντες κινδύνου για μυκητιασικές λοιμώξεις που ήταν πιο συχνά παρόντες ήταν ο αποικισμός με μύκητες πριν από την εγγραφή στη μελέτη, ο σακχαρώδης διαβήτης, συμπαγείς όγκοι, εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα, παρουσία κεντρικών και περιφερικών φλεβικών καθετήρων για περισσότερες από 3 ημέρες, προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά και διασωλήνωση ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο και παραμονής στη ΜΕΘ διέφεραν μεταξύ των ΤΚΔ· ωστόσο, δεν υπήρχε ανισορροπία μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων σε κάθε ΤΚΔ. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη σοβαρότητα των υποκείμενων νοσημάτων μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της προφύλαξης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου του APACHE II και III

score. Συστηματικά σφάλματα κατά την επιλογή των μελετών και στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών δεν παρατηρήθηκε.

Χορήγηση των φαρμάκων στις μελέτες: Η προφυλακτική χορήγηση των αζολών έγινε είτε ενδοφλέβια είτε από το στόμα. Η φλουκοναζόλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δύο ΤΚΔ και από το στόμα σε μία, ενώ σε μια χορηγήθηκε ενδοφλεβίως πριν από το χειρουργείο και αλλάχθηκε σε από του στόματος σε μεταγενέστερο στάδιο. Οι δόσεις των χορηγηθέντων φαρμάκων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.4. Η διάρκεια χορήγησης του αντιμυκητικού ή του εικονικού φαρμάκου διέφεραν μεταξύ των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, αλλά δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια της θεραπείας μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων στις επιμέρους ΤΚΔ. Όταν η ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη χορηγήθηκαν από το στόμα τα επίπεδά τους στο πλάσμα μετρήθηκαν ώστε να επαληθεύεται η απορρόφησή τους.

Ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων: Τα αποτελέσματα από τα επιλεγμένα RCTs παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.5. Δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων αναφέρθηκαν σε όλες τις ΤΚΔ. Η αντιμυκητιασική προφύλαξη με αζόλες, συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερες μυκητιασικές λοιμώξεις (816 ασθενείς, OR 0.17,

Πίνακας 2.4. Χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Συγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Σχεδιασμός μελέτης	Πληθυσμός	Αντιμικητιασική προφύλαξη	Διάρκεια αγωγής	Άλλα φάρμακα	ITT	Αποικισμός κατά την εγγραφή %
Jacobs et al	2003	ΔΤ ΤΚΔ με πλασέμπο	Χειρουργική ΜΕΘ με σηπτικό σοκ	φλουκοναζόλη ΕΦ 200mg q24h	NA	Αντιβιοτικά και κορτικοειδή	71	NA
Sharpe et al	2003	ΔΤ ΤΚΔ με πλασέμπο	Μεταμόσχευση ήπατος	ιτρακοναζόλη ΡΟ, 5mg/kg μετά 2,5 mg/kg q12h	6 εβδομάδες	Κορτικοειδή, κυκλοσπορίνη, αζαθειπρίνη	71	52.1 vs 36.8
Garbino et al	2002	ΔΤ ΤΚΔ με πλασέμπο	Μεικτή ΜΕΘ	φλουκοναζόλη ΕΦ 100 mg q24h	8 μέρες	Αποστείρωση ΓΕΣ q4h**	204	46.6 vs 49.5
Pelz et al	2001	ΤΚΔ με πλασέμπο	Χειρουργική ΜΕΘ	φλουκοναζόλη ΡΟ, δόση εφόδου 800 mg, μετά 400 mg q24h	ND	Ανοσοκατασταλτικά και αντιβιοτικά	260	73.1 vs 80.8
Winston et al	1999	ΔΤ ΤΚΔ με πλασέμπο	Μεταμόσχευση ήπατος	φλουκοναζόλη 400 mg q24h, ΕΦ προεγχειρητικά, ΡΟ μετεγχειρητικά	10 εβδομάδες	Κορτικοειδή, κυκλοσπορίνη, αζαθειπρίνη, ΟΚΤ3	212	68.5 vs 59.5
Eggimann et al	1999	ΔΤ ΤΚΔ με πλασέμπο	Χειρουργική ΜΕΘ*	φλουκοναζόλη ΕΦ, 400 mg q 24 h	15-17 μέρες	Αντιβιοτικά και κορτικοειδή	49	43.5 vs 35
Slotman et al	1987	ΔΤ ΤΚΔ με πλασέμπο	surgical ICU	κετοκοναζόλη ΡΟ 200 mg q 24h	ND	Αντιβιοτικά και κορτικοειδή	74	17***

ITT: intention to treat, ΔΤ διπλή τυφλή, ΕΦ ενδοφλέβια, ΡΟ: per os, ND: μη διαθέσιμα δεδομένα, ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας

* Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος.

** Αποτελούμενη από βανκομυκίνη 1g, πολυμυξίνη Β 150 mg, νεομυκίνη 1g

*** Οι 17 ασθενείς και στις δυο ομάδες αποκλείστηκαν από την μελέτη

Πίνακας 2.5. Αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών της μετα-ανάλυσης.

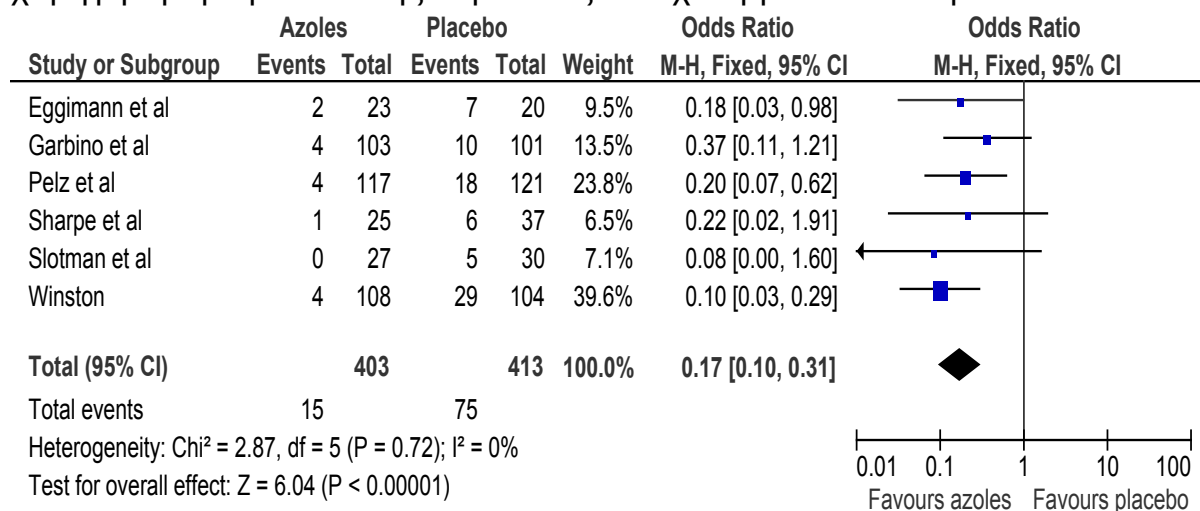
Συγγραφείς	Αποικισμός μετά τη θεραπεία %	Θνητότητα %	Μυκητιάσεις (%)					Ανεπιθύμητες ενέργειες %	Εμφάνιση αντοχής	Εμφάνιση ειδών non-albicans
			Αίμα	Εν τω βάθει*	Σύνολο εν τω βάθει**	Επιπολής	Σύνολο			
Jacobs et al	ND	34.4 vs 59	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	3 vs 5.1	3 vs 5.1	ND	ND	ND
Sharpe et al	ND	3 vs 15.8	0 vs 0	4 vs 16.2	4 vs 16.2	0 vs 8.1	4 vs 24.3	30.3 vs 28.9	ND	ND
Garbino et al	74.8 vs 89.1	38.8 vs 40.6	1 vs 8.9	2.9 vs 1	3.9 vs 10	1.9 vs 5.9	3.9 vs 15.9	3.9 vs 4	όχι	όχι
Pelz et al	ND	10.8 vs 12.3	0 vs 2.5	3.4 vs 13.2	3.4 vs 13.2	2.6 vs 3.3	6 vs 16.5	ND	όχι	όχι
Winston et al	34.1 vs 78.3	11.1 vs 14.4	ND	ND	5.6 vs 23.1	3.7 vs 27.9	9.3 vs 43.3	39.8 vs 26.9	ND	όχι
Eggimann et al	52.2 vs 75	30.4 vs 50	4.3 vs 0	4.3 vs 35	8.7 vs 35	0 vs 0	8.7 vs 35	30.4 vs 50	Πιθανώς χαμηλή	ND
Slotman et al	29.6 vs 60	25.9 vs 36.7	0 vs 0	0 vs 16.7	0 vs 16.7	0 vs 0	0 vs 16.7	ND	ND	ND

ND: μη διαθέσιμα δεδομένα, all numbers expressed in %

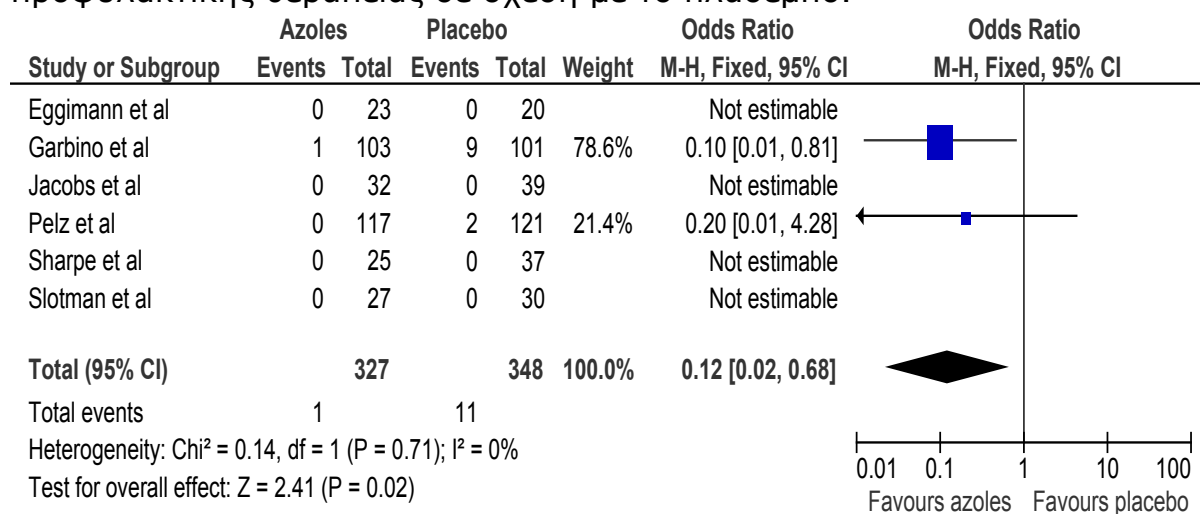
* Οι καντινταιμίες εξαιρούνται από αυτή την κατηγορία

** Σύνολο καντινταιμιών και λοιπών εν τω βάθει λοιμώξεων

Σχήμα 2.8 Εμφάνιση των συνολικών μυκητιάσεων μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας σε σχέση με το πλασέμπο.



Σχήμα 2.9 Εμφάνιση των καντινταιμιών μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας σε σχέση με το πλασέμπο.



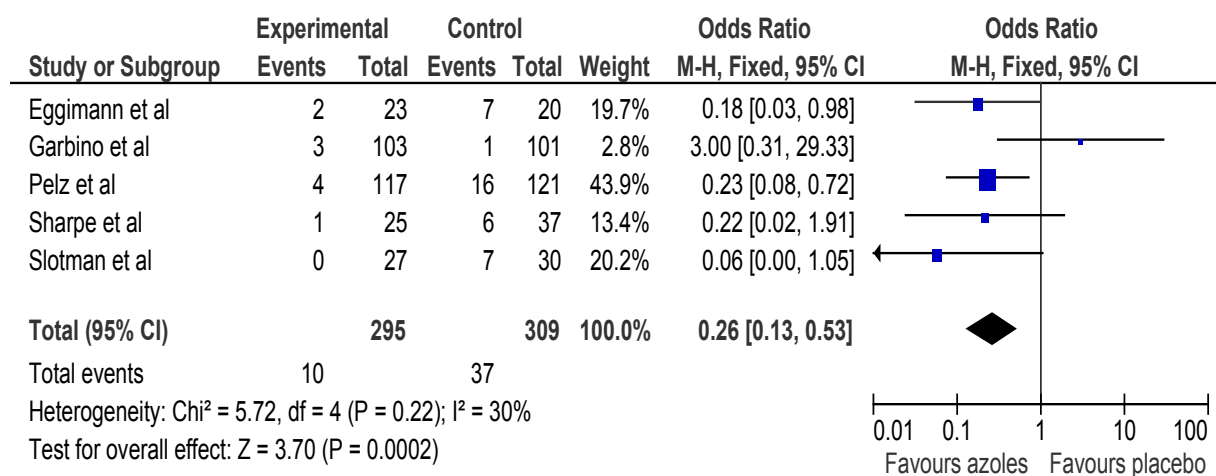
95% CI 0.10-0.31, σχήμα 2.8) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η χρήση αζολών ως αντιμυκητιασική προφύλαξη συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα επεισόδια καντινταιμίας (675 ασθενείς, OR 0,12, 95% CI 0.02-0.68, σχήμα 2.9), λιγότερες εν τω βάθει μυκητιάσεις χωρίς μυκηταιμία (604 ασθενείς, OR 0.26, 95% CI 0.13-0.53, σχήμα

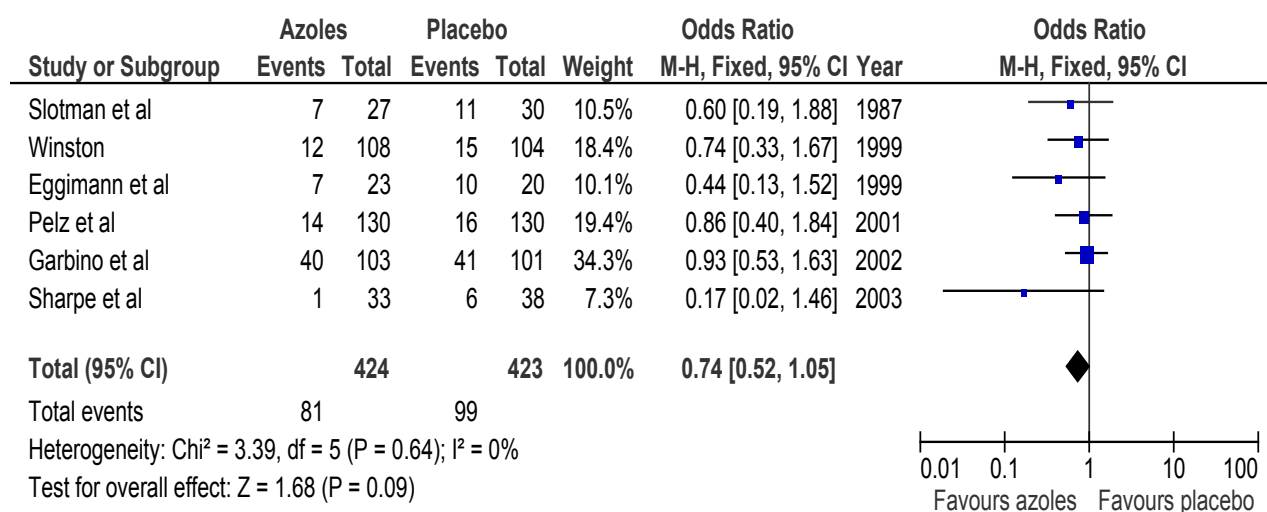
2.10), και λιγότερες επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις (816 ασθενείς, OR 0.22, 95% CI 0.11-0.43).

Τα δεδομένα για τη συνολική θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο κατά τη διάρκεια των μελετών (με βάση τα στοιχεία που αναφέρθηκαν) ήταν διαθέσιμα σε τέσσερις ΤΚΔ. Σε δύο επιπλέον ΤΚΔ μόνο οι θάνατοι που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ αναφέρθηκαν. Η θνητότητα των ασθενών υψηλού κινδύνου που έλαβαν αζόλες ως αντιμυκητιασική προφύλαξη δεν ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (847 ασθενείς, OR 0.74, 95% CI 0.52-1.05). Παρόμοιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε επίσης σε υποσύνολα αναλύσεων, στα οποία είχε χρησιμοποιηθεί η φλουκοναζόλη ως αντιμυκητιασική προφύλαξη (719 ασθενείς, OR 0.81, 95% CI 0.56-1.18), και για τις ΤΚΔ που μελέτησαν λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων (564 ασθενείς, OR 0.80, 95% CI 0.54-1.19). Στο υποσύνολο των ΤΚΔ που μελέτησαν μόνο χειρουργικούς ασθενείς η προφύλαξη με αζόλες επίσης δε συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας (643 ασθενείς, OR 0.64, 95% CI 0.41-1.01). Τέλος, σε μια ανάλυση που ενσωμάτωσε μια ΤΚΔ με φλουκοναζόλη σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία οφειλόμενη σε βακτήρια, (145) η προφύλαξη με αζόλες συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική ελάττωση στη συνολική θνητότητα (918 ασθενείς, OR 0.68, 95% CI 0.49-0.95, σχήμα 2.12).

Σχήμα 2.10 Εμφάνιση εν τω βάθει μυκητιάσεων χωρίς μυκητ αιμία μετά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας.

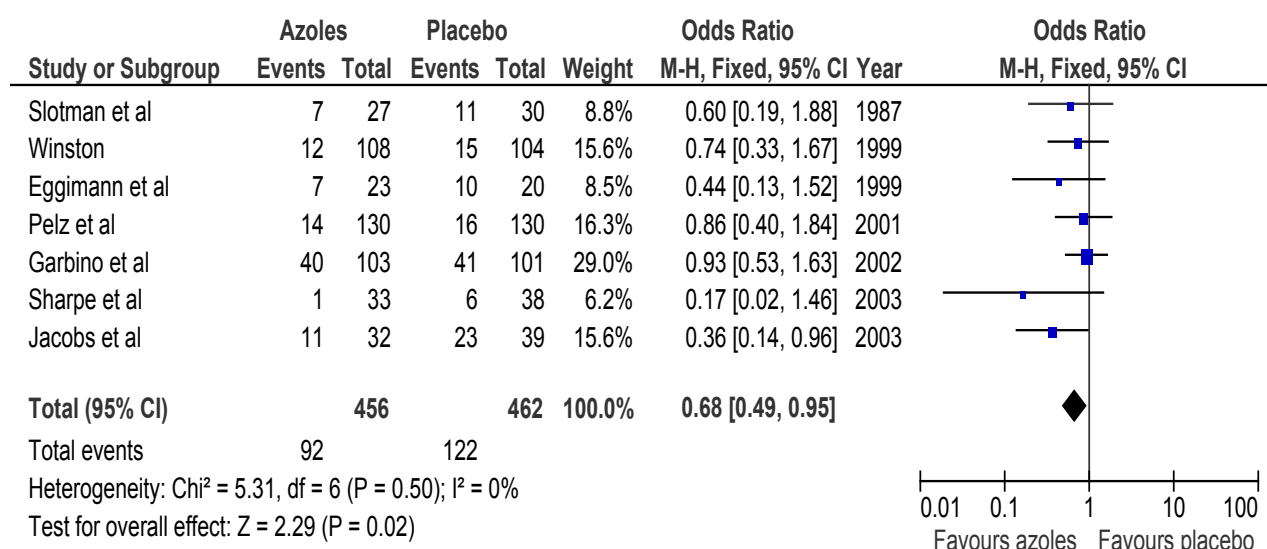


Σχήμα 2.11. Ολική θνητότητα στους ασθενείς που έλαβαν αζόλες και πλασέμπο.



Δεδομένα σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε τρεις ΤΚΔ. Η χρήση αντιμυκητιασικής προφύλαξης με αζόλες συσχετίστηκε με περισσότερες παρενέργειες, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (499 ασθενείς, OR 1.36, 95% CI 0.86-2.15). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν κυρίως το γαστρεντερικό συ-

Σχήμα 2.12. Ολική θνητότητα στους ασθενείς που έλαβαν αζόλες και πλασέμπο. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκε μια επιπλέον μελέτη με ασθενείς σε σηπτικό σοκ.



στημα και συνήθως παρατηρήθηκαν ναυτία, έμετος, και διάρροια. Η ηπατοτοξικότητα ήταν η αιτία για τη διακοπή της υπό μελέτη αζόλης μόνο σε πέντε ασθενείς. Δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη αντοχής παρατέθηκαν σε τέσσερις ΤΚΔ. Κανένα στέλεχος δεν αναφέρθηκε να έχει εμφανίσει αντοχή στο χορηγούμενο αντιμυκητιασικό. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε στροφή από *C. albicans* προς είδη non-*albicans*.

Μια επιπλέον ανάλυση διεξάχθηκε εξαιρώντας τις ΤΚΔ που μελέτησαν ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και ασθενείς με υποτροπιάζοντες διατρήσεις γαστρικού έλκους ή διαρροές σε εντερο-εντερικές αναστομώσεις. Τρεις ΤΚΔ περιλήφθηκαν σε αυτή την ανάλυση όπου παρατηρήθηκε ελάττωση του συνόλου των μυκητιασικών λοιμώξεων μετά την προφυλακτική

χορήγηση αζολών (499 ασθενείς, OR 0.30, 95% CI 0.16-0.58). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με την εμφάνιση εν τω βάθει λοιμώξεων (499 ασθενείς, OR 0.38, 95% CI 0.10-1.41) και τη θνητότητα (521 ασθενείς, OR 0.86, 95% CI 0.56-1.30). Μια δεύτερη ανάλυση διεξήχθη μετά τον αποκλεισμό μιας ΤΚΔ στην οποία χορηγήθηκε επίσης επιλεκτική απολύμανση του εντέρου. Στην ανάλυση αυτή η αντιμυκητιασική προφύλαξη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική ελάττωση των συνολικών (612 ασθενείς, OR 0.18, 95% CI 0.10-0.33) και εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων (612 ασθενείς, OR 0.18, 95% CI 0.11 με 0.31).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης αυτής δείχνουν ότι η χρήση των αζολών ως προφύλαξη σε ΧΜΕΘ ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων συνδέεται με λιγότερες μυκητιασικές λοιμώξεις αλλά δε φαίνεται να συσχετίζεται με ελάττωση στη θνητότητα. Η μετα-ανάλυση αυτή παρέχει χρήσιμες κλινικά πληροφορίες, δεδομένου ότι τα τελικά της σημεία περιλαμβάνουν εκτιμήσεις της αποτελεσματικότητας της αντιμυκητιασικής προφύλαξης, συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας, με στενότερα όρια αξιοπιστίας σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των μεμονωμένων μελετών. Η προφύλαξη με αζόλες συσχετίζεται με εμφάνιση λιγότερων μυκητιασικών λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, τα επεισόδια καντινταιμίας, εν τω βάθει και επιπολής μυκητιασικών

λοιμώξεων, και οι συνολικές μυκητιασικές λοιμώξεις ήταν λιγότερες μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν αντιμυκητιασική προφύλαξη. Παρόμοια αποτέλεσμα παρατηρήθηκαν επίσης στις υπο-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση στη θνητότητα τόσο στην κύρια ανάλυση όσο και στις υπο-αναλύσεις. Ωστόσο, η προσθήκη μιας ΤΚΔ σε ασθενείς με σηπτικό σοκ έδειξε ότι η προφύλαξη με αζόλες σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μικρότερη θνητότητα ($p=0.02$).

Η μετα-ανάλυση έχει διάφορους περιορισμούς. Πρώτον, οι ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης χρονικής περιόδου (1987-2003). Επομένως, η αντιμετώπιση των υποκείμενων ασθενειών και η ευαισθησία των απομονωθέντων στελεχών *Candida* ή άλλων μυκήτων μπορεί να έχει υποστεί πολλές αλλαγές κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Δεύτερον, οι πληθυσμοί των ασθενών που περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση δεν ήταν ομοιογενείς, δεδομένου ότι τόσο μεταμοσχευμένοι όσο και μη μεταμοσχευμένοι ασθενείς εισηχθησαν στην ανάλυση. Επιπλέον, ένα μικρό ποσοστό των εγγεγραμμένων ασθενών σε δύο από τις έξι ΤΚΔ που μπήκαν στην κύρια ανάλυση δεν είχαν υποβληθεί σε κανένα χειρουργείο. Ωστόσο, ο αποκλεισμός των

ειδικότερων πληθυσμών στις υπο-αναλύσεις δεν μετέβαλε ουσιωδώς τα αποτελέσματα.

Τρίτον, δε χρησιμοποιήθηκε η ίδια αζόλη σε όλες τις ΤΚΔ. Η φλουκοναζόλη σε 4, η ιπρακοναζόλη και η κετοκοναζόλη από 1 χρησιμοποιήθηκαν ως προφυλακτική αγωγή στις ΤΚΔ. Επιπλέον, η ημερήσια δοσολογία και η οδός χορήγησης της φλουκοναζόλης δεν ήταν η ίδια σε όλες τις ΤΚΔ. Η δόση της φλουκοναζόλης κυμαινόταν από 100 έως 400 mg ημερησίως, και χορηγούνταν από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Δυστυχώς, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν παρέχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την ελάχιστη δοσολογία των αζολών η οποία θα ήταν επαρκής για προφύλαξη. Επιπλέον, υπήρχε μια ποικιλία στη διάρκεια χορήγησης των αζολών μεταξύ των ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Επίσης, οι ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στην μετα-ανάλυση δεν είχαν σχεδιαστεί ειδικά για τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη των μυκητιασικών λοιμώξεων. Ωστόσο, επιλέχθηκαν μόνο εκείνες οι ΤΚΔ που μελέτησαν ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων.

Επιπλέον, οι ορισμοί των εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων στην κάθε ΤΚΔ δεν ήταν σύμφωνα με τους ορισμούς του Ευρωπαϊκού

Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization for the Research and Treatment of Cancer),(150) διότι όλες είχαν σχεδιαστεί πριν από την εισαγωγή των ορισμών αυτών στη βιβλιογραφία το 2002. Πιο συγκεκριμένα, μόνο 2 από τις ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στην κύρια ανάλυση έδωσαν συγκεκριμένα στοιχεία για τεκμηριωμένες ή πιθανές μυκητιασικές λοιμώξεις. (82,146) Αντίθετα, δεδομένα σχετικά με τις εν τω βάθει και επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις δόθηκαν από όλες τις ΤΚΔ. Ως εκ τούτου, δεν ήταν δυνατό να διαφοροποιήσουμε μεταξύ τεκμηριωμένων και πιθανών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα των αζολών αναφέρθηκαν μόνο σε τρεις από τις επτά ΤΚΔ, και σε αυτές τις μελέτες δεν δόθηκαν συγκεκριμένοι ορισμοί των διαφόρων τύπων ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για την ανάπτυξη αντίστασης στα αντιμυκητιασικά φάρμακα στις ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, γεγονός που αποτελεί έναν ακόμα περιορισμό της, και αυτό γιατί οι ΤΚΔ δεν όρισαν την ανάπτυξη της αντοχής ως τελικό τους σημείο. Τέλος, αν και δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση, όλες οι ΤΚΔ ήταν διπλές-τυφλές (εκτός από μία), ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

Η αποτελεσματικότητα των αντιμυκητιασικών ως προφύλαξη

αποτελεί θέμα προς έρευνα σε πολλούς πληθυσμούς ασθενών. Μια μετα-ανάλυση που μελέτησε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων κατέληξε ότι η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης ελάττωσε τις εν τω βάθει και επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις αλλά όχι τη θνητότητα.(151) Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν ΤΚΔ που μελέτησαν τόσο αζόλες όσο και πολυένια ως αντιμυκητιασική προφύλαξη σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.(151)

Σε μια άλλη μετα-ανάλυση ΤΚΔ που συμπεριέλαβε μόνο ουδετεροπενικούς ασθενείς, η αντιμυκητιασική προφύλαξη συνέβαλε στη μείωση των μυκητιασικών λοιμώξεων, ενώ η θνητότητα παρέμεινε ανεπηρέαστη στο σύνολο των ασθενών.(114) Στην ίδια μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι υπάρχουν συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών στις οποίες ελαττώνεται και η θνητότητα (ασθενείς με παρατεταμένη ουδετεροπενία ή υποβαλλόμενοι σε αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, και ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές ημερήσιες δόσεις αντιμυκητιασικών για προφύλαξη.(114) Τέλος, μια τρίτη μετα-ανάλυση σε ουδετεροπενικούς ασθενείς κατέληξε ότι η από του στόματος φλουκοναζόλη ελάττωσε τις εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, αλλά όχι σε άλλους ουδετεροπενικούς ασθενείς.(93)

Η παρούσα μετα-ανάλυση περιορίστηκε σκοπίμως σε ΤΚΔ που μελέτησαν κυρίως υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων. Αυτή η στρατηγική επιλέχθηκε γιατί δεν έχουν όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις ή που χρειάζονται νοσηλεία σε ΜΕΘ τις ίδιες πιθανότητες για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων. Πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών των λοιμώξεων έχουν εντοπιστεί μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ. Ωστόσο, κάθε παράγοντας από μόνος του δεν συμβάλλει σημαντικά στη θνητότητα.(83,152) Αντιθέτως, η συνύπαρξη πολλών παραγόντων κινδύνου είναι αυτή που προδιαθέτει σε μη ευνοϊκά αποτελέσματα (83). Επιπλέον, η ταυτόχρονη μελέτη ασθενών με λίγους παράγοντες κινδύνου για μυκητιασικές λοιμώξεις θα αύξανε την ετερογένεια των υπό μελέτη ασθενών και ως εκ τούτου την πιθανότητα για συστηματικά σφάλματα.

Οι επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις, αν και θεραπεύονται σχετικά εύκολα, είναι ένα πρόβλημα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Αντιθέτως, οι εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις είναι σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις, με αυξανόμενη συχνότητα σε υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικά ζητήματα που σχετίζονται με τη διάρκεια της νοσηλείας και το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης των μυκητιασικών

λοιμώξεων. Αν και η συχνότητα των εν τω βάθει μυκητιασικών λοιμώξεων ελαττώνεται σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτικά ή preemptive αντιμυκητικούς παράγοντες όπως αναφέρεται σε αρκετές ΤΚΔ,(153) οι οικονομικές πτυχές της χρήσης των αντιμυκητικών δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά. Δύο πρόσφατες εξελίξεις που σχετίζονται με τον έλεγχο των μυκητιασικών λοιμώξεων, δηλαδή τη μείωση της τιμής της φλουκοναζόλης και την εισαγωγή των εχινοκανδινών, μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στις οικονομικές αναλύσεις όσον αφορά την πρόληψη και θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων. Επομένως, οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας σε διάφορους πληθυσμούς χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

Οι αζόλες αντιπροσωπεύουν μια πιο ελκυστική προσέγγιση ως αντιμυκητιασική προφύλαξη επειδή δύναται να χορηγηθούν από του στόματος. Ωστόσο, αυτό δεν είναι τόσο σημαντικό στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτή τη μετα-ανάλυση· είναι αλήθεια ότι σε χειρουργημένους ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας σε ΜΕΘ η βιοδιαθεσιμότητα των αντιμυκητιασικών μετά από του στόματος χορήγηση ελαττώνεται λόγω οιδήματος του εντερικού βλεννογόνου. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα των αζολών, και κυρίως της ιτρακοναζόλης, συχνά παρεμποδίζεται από διάφορους παράγοντες - όπως την παρουσία ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων- που μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές των κλινικώς σημαντικών

αποτελεσμάτων. Κατά συνέπεια, η ενδοφλέβια χορήγηση των αντιμυκητικών ως προφύλαξη μπορεί να αποτελεί μια καλύτερη επιλογή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μια πρόσφατη πρόοδος στον τομέα της μυκητολογίας που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την κλινική πράξη είναι η ανάπτυξη πολλών νεότερων μοριακών διαγνωστικών εξετάσεων για μυκητιασικές λοιμώξεις (όπως είναι η ανίχνευση του DNA και αντιγόνων των μυκήτων, όπως η γαλακτομαννάνη και η β-γλυκάνη). Η ευρεία χρήση αυτών των εξετάσεων μπορεί να αλλάξει πολλές πτυχές της διαγνωστικής προσέγγισης των μυκητιασικών λοιμώξεων σε διάφορους πληθυσμούς, όπως οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που νοσηλεύονται σε ΧΜΕΘ. Ωστόσο, είναι ασαφές κατά πόσον αυτές οι εξελίξεις μπορεί να αλλάξουν τα δεδομένα για την αντιμυκητιασική προφύλαξη.(154)

Ένα άλλο σημαντικό θέμα που συζητείται έντονα σχετικά με τη ευρεία χρήση αντιμυκητιασικών ως προφύλαξη είναι η ανάπτυξη ή η επιλογή των ανθεκτικών ειδών *Candida* υπό την πίεση των αντιμυκητιασικών. Ειδικότερα, η φλουконаζόλη κατηγορήθηκε έντονα για την επιλογή ανθεκτικών ειδών (κυρίως *C. krusei* και *C. glabrata*) σε αναδρομικές μελέτες.(76,103) Μόνο τέσσερις από τις ΤΚΔ που περιλαμβάνονται σε αυτή τη μετα-ανάλυση ανέφεραν εάν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών

στελεχών.(82,94,147,148) Αν και ειδικά μικροβιολογικά δεδομένα δεν αναφέρθηκαν σε αυτές τις τέσσερις ΤΚΔ, υπήρξαν ελάχιστες αποδείξεις ότι η αντιμυκητιασική προφύλαξη συσχετίστηκε με την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών ή την επιλογή ειδών non-*albicans*. Ωστόσο, ο αριθμός των λοιμώξεων, καθώς και ο αριθμός των απομονωθέντων μυκήτων ήταν πολύ μικρός για να παρέχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με το σημαντικό αυτό θέμα.

Αυτές οι παρατηρήσεις σχετικά με την εμφάνιση ανθεκτικών ειδών *Candida* είναι σύμφωνες με τα αποτελέσματα των τριών άλλων μετα-αναλύσεων (σε λήπτες μοσχευμάτων και ουδετεροπενικούς ασθενείς), οι οποίες δεν συνέδεσαν την εμφάνιση ανθεκτικών ειδών μυκήτων μόνο με την αντιμυκητιασική προφύλαξη.(152-154) Επιπλέον, το γεγονός ότι η *C. krusei* και η *C. glabrata* εμφανίζουν φυσική αντοχή στη φλουκοναζόλη, τον ευρύτερα χρησιμοποιούμενο αντιμυκητιασικό παράγοντα για προφύλαξη, υποστηρίζει τα προηγούμενα ευρήματα.(106,155) Επιπλέον, υπάρχουν άλλοι παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν, εν μέρει τουλάχιστον, τη στροφή προς λοιμώξεις από μη-*albicans* είδη που παρατηρήθηκε κατά την τελευταία δεκαετία, όπως η πιο έντονη και επιθετική αντιμετώπιση των υποκείμενων νόσων,(3,103,155,156) ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων των θεραπευόμενων ασθενών,(103) και η ταυτόχρονη χρήση προφυλακτικώς χορηγούμενων

αντιβιοτικών - κυρίως κινολόνες, όπως και άλλα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος όπως η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. (103,157)

Τα ευρήματα αυτής της μετα-ανάλυσης συνηγορούν υπέρ της ελάττωσης των μυκητιασικών λοιμώξεων και πιθανώς και της θνητότητας με τη χρήση των αζολών ως αντιμυκητιασική προφύλαξη σε ασθενείς ΧΜΕΘ υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, τα πιθανά οφέλη της προφύλαξης θα πρέπει να σταθμίζονται με τα πιθανά σημαντικά μειονεκτήματα όπως η προαγωγή της ανθεκτικότητας, η επιλογή μη-*albicans* στελεχών, και η τοξικότητα που σχετίζεται με τα φάρμακα. Παρά τους περιορισμούς της, η παρούσα μετα-ανάλυση προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το αμφιλεγόμενο θέμα της αντιμυκητιασικής προφύλαξης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΧΜΕΘ. Μια ΤΚΔ που θα μελετήσει ένα πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών απαιτείται ώστε να δοθεί οριστική απάντηση σχετικά με την αξία της αντιμυκητιασικής προφύλαξης με αζόλες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων, αν και μια τέτοια ΤΚΔ είναι απίθανο να γίνει σύντομα.

Μελέτη ασθενών μαρτύρων για την ανεύρεση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας σε ασθενείς που χρήζουν νοσηλεία σε ΜΕΘ στην Ελλάδα

Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της καντινταιμίας. Στην πλειοψηφία τους, οι μελέτες αυτές έχουν ασχοληθεί με ασθενείς με καρκίνο ή αιματολογικά νοσήματα και ουδετεροπενία και απαιτούν νοσηλεία στο νοσοκομείο. Αρκετές μελέτες έχουν επίσης διεξαχθεί σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα που χρήζουν νοσηλεία στη ΜΕΘ. Επιδιώξαμε να εντοπίσουμε τους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να συσχετίζονται με την ανάπτυξη και την έκβαση της καντινταιμίας στη ΜΕΘ στην Ελλάδα.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός της μελέτης: Σε αυτή τη μελέτη ασθενών μαρτύρων καταγράφηκαν δεδομένα από ασθενείς που είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν (Αθήνα, Ελλάδα) από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Ιούνιο του 2007. Το διοικητικό συμβούλιο και η επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου ενέκρινε τη διεξαγωγή της μελέτης πριν την εκκίνηση της. Για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καντινταιμίας διεξήχθησαν αναλύσεις ζευγών ασθενών-μαρτύρων. Μια τέτοια ανάλυση αποβλέπει στο να εξασφαλίσει ότι οι ασθενείς και οι

μάρτυρες θα είναι συγκρίσιμοι όσον αφορά τους αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου, γεγονός που ελαχιστοποιεί οποιαδήποτε πιθανά συστηματικά σφάλματα που μπορούν να οδηγήσουν σε μια μεγαλύτερη διακύμανση ή μειωμένη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της σύγκρισης ασθενών μαρτύρων.

Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν καντινταιμία 48 ώρες ή περισσότερο μετά την είσοδο στη ΜΕΘ καταγράφηκαν προοπτικά και αντιστοιχήθηκαν σε έναν κατάλληλο ασθενή-μάρτυρα που προέρχεται από μια ομάδα ασθενών της ΜΕΘ που νοσηλεύτηκαν εκεί κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου, αλλά δεν εμφάνισαν καντινταιμία. Η αντιστοιχίση διεξήχθη με ένα σταδιακό τρόπο (stepwise manner) για πέντε μεταβλητές: 1) τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ μέχρι την εμφάνιση καντινταιμίας (η διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ του κάθε ασθενούς της ομάδας ελέγχου ήταν ίση με τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ του αντίστοιχου ασθενούς με καντινταιμία μέχρι την πρώτη θετική καλλιέργεια αίματος, +/-1 ημέρα), 2) την ηλικία (+/- 5 έτη), 3) τον τομέα εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο (ΜΕΘ, παθολογικός ή χειρουργικός), 4) το έτος εισαγωγής και 5) το φύλο. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με καντινταιμία που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ (το κριτήριο των 48 ωρών για την εγγραφή στη μελέτη δεν ήταν προαπαιτούμενο) συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για τη θνητότητα.

Συλλογή δεδομένων: Οι ασθενείς με καντινταιμία εντοπίστηκαν προοπτικά. Αργότερα, ανευρέθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι και τα σχετικά δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά. Μεταξύ των δεδομένων που συλλέχθηκαν ήταν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το ιατρικό ιστορικό και ο λόγος νοσηλείας στο νοσοκομείο, οι αντιμικροβιακοί παράγοντες (ιδίως αντιμυκητιασικοί που χορηγήθηκαν είτε εμπειρικά είτε ως προφύλαξη) και άλλες εξειδικευμένες θεραπείες, η είσοδος στη ΜΕΘ και η διάρκεια νοσηλείας (μέχρι την καντινταιμία και η συνολική διάρκεια), εγχειρήσεις και άλλες επεμβατικές διαδικασίες που εκτελούνται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο, τα είδη *Candida* που απομονώθηκαν από το αίμα και άλλα σημεία του σώματος, και η έκβαση των ασθενών και της καντινταιμίας.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν μετατράπηκαν σε μεταβλητές και αναλύθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας 48 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Όλες οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στην ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καντινταιμίας αναφέρονται μέχρι τη στιγμή της απομόνωσης των ειδών *Candida* σε καλλιέργειες αίματος.

Αποτελέσματα: Το κύριο αποτέλεσμα της μελέτης ήταν να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την

ανάπτυξη καντινταιμίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Ως καντινταιμία ορίστηκε η απομόνωση των ειδών *Candida* σε μία ή περισσότερες καλλιέργειες αίματος. Ο προσδιορισμός των μικροοργανισμών σε επίπεδο είδους έγινε με το αυτοματοποιημένο σύστημα Vitek 2 (Biomérieux, Γαλλία) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι μύκητες προσδιορίστηκαν με τη χρήση της ειδικής κάρτας για το σύστημα Vitek 2. Όλοι οι ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ για περισσότερες από 48 ώρες επιλέχθηκαν για την ανάλυση των παραγόντων κινδύνου. Ταυτόχρονα, μελετήθηκαν η θνητότητα και παράγοντες κινδύνου για θνητότητα των ασθενών με καντινταιμία. Όλοι οι ασθενείς με καντινταιμία που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ εισήχθηκαν στην ανάλυση της θνητότητας.

Επίσης, προσπαθήσαμε να μελετήσουμε εάν η χρήση των αντιμυκητιασικών ως προφύλαξη σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καντινταιμίας. Η προφύλαξη χορηγήθηκε σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάφορους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση εν τω βάθει ή άλλης μυκητίασης, αλλά δεν είχαν συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης ούτε και πυρετό κατά την έναρξη της αγωγής. Εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία χορηγήθηκε σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα λοίμωξης που δεν μπορούσε να αποδοθεί σε βακτήρια, η αντιβιοτική θεραπεία είχε αποτύχει ή είχαν πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μυκητιασικών λοιμώξεων.

Ορισμοί: Αποικισμός από είδη *Candida* ορίστηκε ως η απομόνωση των μυκήτων σε διάφορα σημεία ή υγρά του ανθρωπίνου σώματος (κόπρανα, ούρα, δέρμα, γαστρεντερικό σύστημα, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) που δεν σχετιζόταν με λοίμωξη. Δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικός προληπτικός έλεγχος για τον αποκλεισμό πιθανού αποικισμού από είδη *Candida* σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ.

Ως αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε η συνεχής απομόνωση της *Candida* από καλλιέργειες αίματος παρά τη σωστή αντιμυκητιασική θεραπεία, η εμμονή των συμπτωμάτων και σημείων της λοίμωξης που δεν θα μπορούσε να αποδοθεί σε άλλους λόγους και ο θάνατος που αποδόθηκε στην καντινταιμία.

Νόσος τελικού σταδίου ορίστηκε ως ο μεταστατικός καρκίνος και η σοβαρή χρόνια αναπνευστική, καρδιακή, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Πολυοργανική ανεπάρκεια ορίστηκε ως η δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια περισσότερων από ένα όργανο που απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση για τη διατήρηση της ομοιόστασης.

Στατιστική ανάλυση: Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού SPSS 15,0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ΗΠΑ). Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών εξετάστηκε με τα τεστ Kolmogorov-Smirnov ή Shapiro-Wilks. Όταν η κατανομή των

μεταβλητών ήταν κανονική, η συσχέτιση των μεταβλητών που εξετάστηκαν για την ανάπτυξη της καντινταιμίας έγινε με τη χρήση του Mann-Whitney τεστ για διχοτομικές μεταβλητές, ή το t-test για τις συνεχείς μεταβλητές. Όταν η κατανομή των μεταβλητών δεν ήταν κανονική, το τεστ McNemar ή το τεστ Wilcoxon signed-rank χρησιμοποιήθηκε για παραμετρικές και μη παραμετρικές μεταβλητές αντίστοιχα. Οι μεταβλητές που σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση καντινταιμίας, κατά τις προαναφερθείσες μονοπαραγοντικές αναλύσεις, εξετάστηκαν σε ένα μοντέλο παλινδρομής πολυπαραγοντικής, σταδιακής (υπό όρους), εξάρτησης. Για όλα τα τεστ που πραγματοποιήθηκαν, μια τιμή του $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια των 6 χρόνων της μελέτης, καντινταιμία εμφανίστηκε σε 45 από τους 10.770 ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Η συχνότητα εμφάνισης καντινταιμίας ήταν 0,6 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς-ημέρες. Καταγράφηκαν 4 καντινταιμίες που σχετίζονται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Σε 35 από αυτούς τους ασθενείς η *Candida* απομονώθηκε τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Αυτοί οι ασθενείς περιελήφθησαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της καντινταιμίας στη ΜΕΘ. Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς περιελήφθησαν μόνο στην ανάλυση της θνητότητας.

Σαράντα έξι στελέχη *Candida* απομονώθηκαν. Δύο στελέχη απομονώθηκαν από το αίμα ενός ασθενούς. Η *C. albicans* ήταν το συχνότερο στέλεχος (31/46, 67,4%), ακολουθούμενη από την *C. tropicalis* (5/46). Τρεις ασθενείς είχαν καντινταιμία λόγω *C. famata*, ενώ έξι ασθενείς είχαν *C. guilliermondi* (2/46), *C. parapsilosis* (2/46), και *C. glabrata* (2/46). Τέλος, η *C. krusei* απομονώθηκε από έναν ασθενή.

Οι μεταβλητές που εξετάστηκαν ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καντινταιμίας παρουσιάζονται στον πίνακα 2.6. Έξι μεταβλητές συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη της καντινταιμίας στην μονοπαραγοντική ανάλυση: ο αποικισμός με *Candida* ($p < 0,01$), η χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα ($p = 0,01$), η ολική παρεντερική διατροφή ($p = 0,02$), ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $< 1000/\mu\text{l}$ κατά την ημέρα της θετικής καλλιέργειας αίματος ($p = 0,02$), ο σακχαρώδης διαβήτης ($p = 0,02$), και η διάρκεια του μηχανικού αερισμού ($p = 0,05$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι δύο μεταβλητές που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ανάπτυξη της καντινταιμίας ήταν ο αποικισμός με *Candida* ($p < 0,001$) και η χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα ($p = 0.025$).

Δέκα ασθενείς με καντινταιμία έλαβαν αντιμυκητιασική προφύλαξη. Οκτώ από αυτούς τους ασθενείς περιελήφθησαν στην ανάλυση των

παραγόντων κινδύνου. Τρεις ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν αντιμυκητιασική προφύλαξη. Η χρήση των αντιμυκητιασικών ως προφύλαξη δεν ήταν μεταξύ των παραγόντων που σχετίστηκαν με την πρόληψη της καντινταιμίας ($p = 0,18$). Το αντιμυκητιασικό που χρησιμοποιήθηκε πιο συχνά για προφύλαξη στην ομάδα καντινταιμίας ήταν η φλουκοναζόλη (8/10). Η κασποφουγγίνη και η ιτρακοναζόλη χρησιμοποιήθηκαν για τους άλλους δύο ασθενείς. Η χρήση αντιμυκητιασικών ως προφύλαξη δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση των non-*albicans* ειδών σε αυτούς τους ασθενείς (3/10 έναντι 12/35, $p = 0.52$).

Η καντινταιμία θεραπεύτηκε σε 23 ασθενείς· 10 από αυτούς τους ασθενείς τελικά απεβίωσαν. Αντίθετα, η θεραπεία απέτυχε σε 12 ασθενείς· όλοι αυτοί οι ασθενείς απεβίωσαν. Σε 8 επιπλέον ασθενείς το αποτέλεσμα της καντινταιμίας δεν μπορούσε να εκτιμηθεί, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί απεβίωσαν πριν από το τέλος της θεραπείας. Τέλος, 2 ασθενείς μεταφέρθηκαν σε άλλο νοσοκομείο πριν από την τελική εκτίμηση για την έκβαση της καντινταιμίας. Κανένας από τους αντιμυκητιασικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (φλουκοναζόλη, βορικοναζόλη, αμφοτερικίνη Β και κασποφουγγίνη) δεν σχετίστηκε με την έκβαση της καντινταιμίας. Εννέα από τους ασθενείς της μελέτης είχαν ταυτόχρονη πολυοργανική ανεπάρκεια και οκτώ είχαν νόσο τελικού σταδίου· όλοι αυτοί οι ασθενείς απεβίωσαν.

Πίνακας 2.6. Χαρακτηριστικά και αποτελέσματα των υπό μελέτη πληθυσμών.

Μεταβλητές	Ασθενείς με καντινταιμία N=35 Μέση τιμή (SD) ή n/N (%)	Ομάδα ελέγχου N=35 Μέση τιμή (SD) ή n/N (%)	p value
Δημογραφικά στοιχεία			
Ηλικία (χρόνια)	70.5±16.4	68.8±17.8	0.57
Φύλο (άρρεν)	19/35 (54.3)	20/35 (57.1)	1
Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (μέρες)	33.5±24.2	15.2 ±17.3	<0.001
Ιστορικό			
Καριαγγειακές νόσοι	26/35 (74.3)	25/35 (71.4)	1
Καρκίνος	11/35 (31.4)	4/34 (11.8)	0.09
Πνευμονοπάθειες	13/35 (37.1)	13/35 (37.1)	1
Σακχαρώδης διαβήτης	18/35 (51.4)	7/35 (20.0)	0.02
Νεφρολογικές νόσοι	13/35 (37.1)	11/33 (33.3)	1
Ηπατικές νόσοι	2/35 (5.7)	2/35 (5.7)	1
Αιματολογικές νόσοι	3/33 (9.1)	2/34 (5.9)	1
Νευρολογικές νόσοι	7/35 (20.0)	9/35 (25.7)	0.75
Παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία			
APACHE II score κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ*	20.3±7.9	20.4±7.2	0.93
ΟΝΑ κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ	3/34 (8.8)	6/33 (18.2)	0.51
ΧΝΑ κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ	10/34 (29.4)	5/33 (15.2)	0.39
Μεταγγίσεις αίματος	26/35 (74.3)	29/35 (82.9)	0.58
Μεταγγίσεις FFP	10.4±12.4	8.6±11.9	0.57
Αντιμικροβιακή προφύλαξη	8/30 (26.7)	5/34 (14.7)	0.75
Χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος	35/35 (100)	35/35 (100)	NA
Χρήση 2 ή περισσότερων αντιβιοτικών	35/35 (100)	35/35 (100)	NA
Πυρετός ή υποθερμία	31/33 (93.9)	30/34 (88.2)	0.69
Λευκά αιμοσφαίρια >10000 or <4000	21/32 (65.6)	18/34 (52.9)	0.39
Λεμφοκύτταρα <1000 στην έναρξη της καντινταιμίας	23/32 (71.9)	12/34 (35.3)	0.02
Κρεατινίνη >2mg/dl στην έναρξη της καντινταιμίας	13/33 (39.4)	10/34 (29.4)	0.61
Χρήση κορτικοστεροειδών	13/33 (39.4)	8/35 (22.9)	0.15

Αιμοδιάλυση	8/35 (22.9)	4/34 (11.8)	0.34
Χρήση ΚΦΚ	34/35 (97.1)	33/35 (94.3)	1
Χρήση ΚΦΚ >3μέρες	29/32 (90.6)	32/34 (94.1)	1
Χρήση ΠΦΚ	21/34 (61.8)	29/35 (82.9)	0.14
Χρήση ΜΑ	30/34 (88.2)	33/35 (94.3)	0.63
Διάρκεια ΜΑ (μέρες)	12.8±15	10.3±12.4	0.005
Τραχειοστομία	5/28 (17.9)	11/34 (32.4)	0.38
Folley	35/35 (100)	34/35 (97.1)	1
ΟΠΔ	20/35 (57.1)	9/35 (25.7)	0.02
Αδυναμία εντερικής σίτισης	0/35 (0)	2/35 (5.7)	0.5
Χειρουργείο ΓΕΣ	14/35 (40)	3/35 (8.6)	0.01
Πολλαπλά χειρουργεία ή νοσηλείες στη ΜΕΘ	13/35 (37.1)	8/35 (22.9)	0.3
Μεταφορά από άλλο νοσοκομείο	12/35 (34.3)	14/33 (42.4)	0.73
Διάρροιες	5/29 (17.2)	8/32 (25)	0.63
Levine	31/34 (91.2)	32/35 (91.4)	1
Χρήση προποφύλης	19/31 (61.3)	13/32 (40.6)	0.42
Διάρκεια χρήσης της προποφύλης (μέρες)	4±3.1	3.5±2.1	0.67
Αποικισμός με <i>Candida</i>	23/33 (69.7)	4/35 (11.4)	<0.01
Άλλες λοιμώξεις	33/35 (94.3)	25/34 (73.5)	0.07
Βακτηριαμία	19/34 (55.9)	10/29 (34.5)	0.12
Έκβαση			
Εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία	14/33 (42.4)	4/35 (11.4)	0.13
Ενδοноσοκομειακή θνητότητα	27/35 (77.1)	17/35 (48.6)	0.02

Συνομογραφίες: APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, FFP fresh frozen plasma, SD σταθερά απόκλισης, ΓΕΣ γαστρεντερικό σύστημα, ΚΦΚ κεντρικός φλεβικός καθετήρας, ΜΑ μηχανική αναπνοή, ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας, ΟΝΑ οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ΟΠΔ ολική παρεντερική διατροφή, ΠΦΚ περιφερικός φλεβικός καθετήρας, ΧΝΑ χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

* Για ασθενείς με πολλαπλές νοσηλείες στη ΜΕΘ το APACHE II υπολογίσθηκε για τη νοσηλεία κατά την οποία αναπτύχθηκε η καντινταιμία.

Ο θάνατος επήλθε σε 30 από τους 45 ασθενείς με καντινταιμία που εντάχθηκαν στη μελέτη (ενδονοσοκομειακή θνητότητα 66,7%)· η αντίστοιχη θνητότητα της ΜΕΘ ήταν 40% (18/45). Η θνητότητα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με καντινταιμία (άτομα με θετική καλλιέργεια αίματος μετά από 48 ώρες στη ΜΕΘ) από ό, τι στην ομάδα ελέγχου [77,1% (27/35) έναντι 48,6% (17/35), $p = 0,02$]. Η αντίστοιχη αποδοτέα θνητότητα ήταν 28.5%. Η θνητότητα δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με διαφορετικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ με νόσο τελικού σταδίου καθώς και αυτοί που ανέπτυξαν πολυοργανική ανεπάρκεια στη ΜΕΘ πέθαναν. Στην κοορτή των ασθενών με καντινταιμία (N = 45) ο θάνατος αποδόθηκε στην καντινταιμία σε εννέα ασθενείς (20%). Επιπλέον, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.7, στην μονοπαραγοντική ανάλυση της θνητότητας, η αποτυχία της θεραπείας της καντινταιμίας ήταν η μόνη μεταβλητή που συσχετίστηκε με τη θνητότητα ($p = 0,008$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι η καντινταιμία ήταν σχετικά σπάνια στην σειρά αυτή ασθενών της ΜΕΘ και συνήθως αναπτύσσεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου και συνυπάρχουσα πολυοργανική ανεπάρκεια. Οι παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία σε ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία στη ΜΕΘ για περισσότερο από 48 ώρες ήταν ο αποικισμός

Πίνακας 2.7. Μονοπαραγοντική ανάλυση των προγνωστικών δεικτών θνητότητας σε ασθενείς με καντινταιμία (N=45*).

Προγνωστικοί δείκτες	Επιβιώσαντες (N=13) n/N (%) ή Μέση τιμή ± (SD)	Θανόντες (N=30) n/N (%) ή Μέσος όρος ± (SD)	p value
Ηλικία (έτη)	61.8±23	70.7±14.3	0.24
Φύλο (άρρεν)	7/13(53.8)	16/30(53.3)	0.69
Διάρκεια παραμονής στη μονάδα (ημέρες)	10.9±17.6	10.1±9.3	0.36
Καρδιαγγειακές νόσοι	6/13(46.2)	20/30(66.7)	0.38
Καρκίνος	3/13(23.1)	12/30(40.0)	0.4
Πνευμονικές νόσοι	3/13(23.1)	10/30(33.3)	0.64
Διαβήτης	4/13(30.8)	15/30(50.0)	0.37
APACHE II score κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ	20.7±8.6	20.8±7.6	0.71
Πολλαπλά χειρουργεία ή ανάγκη πολλαπλής νοσηλείας στη ΜΕΘ	4/13(30.8)	12/30(40.0)	0.74
Άλλες λοιμώξεις	10/13(76.9)	29/30(96.7)	0.3
Βακτηριαίμια	7/13(53.8)	14/30(46.7)	0.5
Προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών	2/13(15.4)	7/30(23.3)	0.67
Εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικών	5/13(38.4)	13/30(43.3)	0.85
Αποτυχία θεραπείας καντινταιμίας	0/13(0)	12/30(40.0)	0.008
Αποικισμός με Candida	9/13(69.2)	22/30(73.3)	0.95

Συντομογραφίες: APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, SD σταθερά απόκλισης, ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας

* Σαράντα πέντε ασθενείς ανέπτυξαν καντινταιμία. Η έκβαση 2 εξ αυτών δεν είναι γνωστή λόγω μεταφοράς τους σε άλλο νοσοκομείο.

με *Candida*, η χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η ολική παρεντερική διατροφή, ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων <1000/μl κατά την ημέρα της θετικής καλλιέργειας αίματος, και ο σακχαρώδης διαβήτης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, αναδείχθηκαν δύο ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας: ο αποικισμός με *Candida* και η χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού. Ο αποικισμός με *Candida* φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι οι μύκητες που αποικίζουν τον ανθρώπινο οργανισμό είναι οι ίδιοι με αυτούς που προκαλούν τη λοίμωξη στο 84-94% των περιπτώσεων,(142) ενώ η πιθανότητα λοίμωξης από *Candida* σε περίπτωση απουσίας προηγούμενου αποικισμού είναι πολύ χαμηλή (αρνητική προγνωστική αξία 94-100%). Αντιθέτως, στη μελέτη NEMIS όπου είναι εγγεγραμμένοι περίπου 4.300 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των 49 ασθενών με καντινταιμία, αναφέρθηκε ότι ο αποικισμός (που ορίστηκε ως απομόνωση *Candida* από τα ούρα ή τα κόπρανα) δε συνδέθηκε με καντινταιμία.(1)

Πολλοί παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με καντινταιμία σε άλλες παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς της ΜΕΘ, δε συσχετίστηκαν με καντινταιμία στην παρούσα μελέτη (πίνακας 2.6). Ωστόσο, αρκετοί από αυτούς τους παράγοντες ήταν παρόντες στην πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες. Για παράδειγμα, μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών έγιναν στο 74,3% και 83,9%

των ασθενών με καντινταιμία και της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα. Ομοίως, πυρετός ή υποθερμία, παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων και χρήση μηχανικού αερισμού ήταν παρόντες στο 85,7% και 80,0%, 97,1% και 94,3%, και 85,7% και 91,4% των ασθενών με καντινταιμία και της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμυκητιασικών δε συσχετίστηκε με την πρόληψη της καντινταιμίας. Ωστόσο, θα πρέπει να τονίσουμε ότι η αντιμυκητιασική προφύλαξη δεν αποτελεί κοινή πρακτική στη ΜΕΘ του νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν. Στην πραγματικότητα, ο πληθυσμός των ασθενών που μπορεί να επωφεληθεί πραγματικά από την αντιμυκητιασική προφύλαξη δεν έχει βρεθεί ακόμη. Διάφοροι ερευνητές έχουν κατά καιρούς προτείνει συγκεκριμένα κριτήρια για τον καθορισμό αυτών των πληθυσμών.(158,159) Επιπλέον, πολλοί από τους ασθενείς που μελετήθηκαν δεν είχαν υποβληθεί σε κάποιο χειρουργείο· είναι πιθανόν ότι οι χειρουργημένοι ασθενείς αποτελούν τους κύριους υποψήφιους για αντιμυκητιασική προφύλαξη στη ΜΕΘ. Τέλος, ο αριθμός των επεισοδίων καντινταιμίας που περιελήφθησαν στη μελέτη μπορεί να μην ήταν επαρκής για να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά. Αντίθετα, πολλές μελέτες μεταξύ των οποίων ΤΚΔ και μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η χρήση αντιμυκητιασικής προφύλαξης σχετίζεται με λιγότερα επεισόδια εν τω βάθει μυκητιάσεων, συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας (82,94,148,

160) και πιθανώς χαμηλότερη θνητότητα σε χειρουργημένους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.(161,162)

Επιπλέον, η αντιμυκητιασική προφύλαξη και η εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία (η φλουκοναζόλη ήταν το κύριο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή για τέτοιους σκοπούς) δεν συσχετίστηκε με καντινταιμία από είδη non-*albicans*, αν και στελέχη *C. krusei* και *C. glabrata* απομονώθηκαν από 3 συνολικά ασθενείς. Η διαπίστωση αυτή είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρθηκε στη μελέτη των Lin και συν, της οποίας η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η χρήση βανκομυκίνης και πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης συσχετίστηκε με την ανάπτυξη της καντινταιμίας από είδη non-*albicans*.(44) Η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη έχει συσχετιστεί επίσης με τον αποικισμό από *Candida* του γαστρεντερικού συστήματος.(163) Οι Swoboda και συν ανέφεραν επίσης ότι η αντιμυκητιασική προφύλαξη μείωσε σημαντικά την ετήσια επίπτωση της καντινταιμίας χωρίς στατιστικά σημαντική στροφή σε non-*albicans* είδη,(143) διαπίστωση η οποία υποστηρίχθηκε επίσης από ΤΚΔ και μετα-αναλύσεις. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι αν και η χρήση της φλουκοναζόλη μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη των λοιμώξεων που οφείλονται σε αυτά τα είδη *Candida*, η χρήση άλλων πιο συχνά συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών μπορεί να διαδραματίζει έναν πιο σημαντικό ρόλο όσον αφορά τις αλλαγές που συμβαίνουν στην ανθρώπινη μικροβιακή χλωρίδα.

Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν πολύ υψηλή στην ομάδα των ασθενών με καντινταιμία και αυτό συσχετίστηκε κυρίως με τη σοβαρότητα των υποκείμενων νοσημάτων, όπως ασθένειες τελικού σταδίου, την ύπαρξη πολυοργανικής ανεπάρκειας, καθώς και η συνύπαρξη λοιμώξεων από πολύ-ανθεκτικά μικρόβια. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν επίσης πολύ υψηλή στην ομάδα ελέγχου, αλλά στατιστικά χαμηλότερη από αυτή της ομάδας της καντινταιμίας (48,6%, $p = 0,02$). Η σχετιζόμενη με την καντινταιμία θνητότητα ήταν 20%. Στην ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για θνητότητα, η αποτυχία της θεραπείας της καντινταιμίας ήταν η μόνη μεταβλητή που συσχετίστηκε με τη θνητότητα ($p = 0,008$). Άλλοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη θνητότητα σε ασθενείς με καντινταιμία σε άλλες μελέτες περιελάμβαναν την ηλικία <65 ετών, τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, τη χημειοθεραπεία για καρκίνο, την ουδετεροπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων <3000), και τη σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <20000/μl). (164,165)

Ένα ενδιαφέρον εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι η καντινταιμία θεραπεύτηκε σε όλους τους ασθενείς που έζησαν. Αντιθέτως, η θεραπεία της καντινταιμίας απέτυχε στο ήμισυ περίπου των ασθενών που απεβίωσαν. Η σχετιζόμενη με την καντινταιμία θνητότητα ήταν σχετικά χαμηλή σε σύγκριση με τα ολική θνητότητα (20% έναντι 66,7%). Περαιτέρω, η αποτυχία της θεραπείας της καντινταιμίας

ήταν ο μόνος παράγοντας κινδύνου που συσχετίστηκε με τη θνητότητα. Το APACHE II σκορ κατά τη στιγμή της εισαγωγής ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Έχει βρεθεί ότι η αξία του APACHE II για την πρόβλεψη της εμφάνισης και της έκβασης της καντινταιμίας είναι αμφισβητήσιμη.(166) Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών που ανέπτυξαν καντινταιμία είχαν είτε πολλαπλές ταυτόχρονες βακτηριακές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια ή είχαν λάβει αντιβιοτικά ευρέως φάσματος για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων πριν την ανάπτυξη της καντινταιμίας. Ως εκ τούτου, ή η εμφάνιση της καντινταιμίας σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα, όπως προτείνεται από μια συστηματική ανασκόπηση για το θέμα αυτό,(8) ή η καντινταιμία είναι μία λοίμωξη που εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θανάτου. Η τελευταία είναι αυτή που πιθανώς υποστηρίζεται από την παρούσα μελέτη.

Η αντιστοίχιση των ασθενών έγινε σύμφωνα με τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ μέχρι την εμφάνιση της καντινταιμίας. Ο μεγαλύτερος περιορισμός στη συγκεκριμένη επιλογή ήταν ότι οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δεν χρειάστηκαν περαιτέρω νοσηλεία στη ΜΕΘ. Αντιθέτως, όλοι οι ασθενείς στην ομάδα της καντινταιμίας νοσηλεύτηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη ΜΕΘ. Είναι γνωστό ότι η διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ συσχετίζεται με την ανάπτυξη λοιμώξεων και αυξημένη θνητότητα.(23) Είναι επίσης γνωστό ότι η καντινταιμία σχετίζεται με παρατεταμένη νοσηλεία και

θνητότητα.(23) Η εναλλακτική επιλογή θα ήταν να αντιστοιχήσουμε τους ασθενείς σύμφωνα με τη συνολική διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ. Ωστόσο, τα ζεύγη των ασθενών και των μαρτύρων επιλέχθηκαν σύμφωνα με πέντε σημαντικές μεταβλητές, οι οποίες προσέδωσαν μια καλύτερη ισορροπία μεταξύ των υπό μελέτη πληθυσμών.

Άλλοι περιορισμοί της μελέτης αποτελούν το γεγονός ότι η μελέτη έγινε σε ένα μόνο νοσοκομείο, που είχε σαν αποτέλεσμα ένα σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος, και η έλλειψη των τεστ ευαισθησίας των ειδών *Candida* που μπορεί να είχαν σαν αποτέλεσμα την ανεπαρκή αντιμυκητιασική θεραπεία και πιθανώς υψηλότερη θνητότητα. Τα συμπεράσματα περιορίζονται ακόμη περισσότερο από το γεγονός ότι οι άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως η αφαίρεση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων ή η χρήση των τοπικών αντιμυκητιασικών δε συλλέχθηκαν με συνέπεια και επομένως ο ρόλος τους στην ανάπτυξη και την έκβαση της καντιναιμίας δεν μπορούσε να εκτιμηθεί κατάλληλα. Άλλα προληπτικά μέτρα, που είναι τουλάχιστον εξίσου σημαντικά με την αντιμυκητιασική προφύλαξη όπως η υγιεινή των χεριών, η τήρηση των συστάσεων για την τοποθέτηση και τη φροντίδα των κεντρικών φλεβικών καθετήρων και η συνετή συνταγογράφηση αντιβιοτικών, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν λόγω του σχεδιασμού της μελέτης.

Εν κατακλείδι, η μελέτη αυτή που πραγματοποιήθηκε σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών των ΜΕΘ της ελληνικής επικράτειας δείχνει ότι ο αποικισμός με είδη *Candida* και η χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού είναι οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την ανάπτυξη της καντινταιμίας σε ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία στη ΜΕΘ για τουλάχιστον 48 ώρες. Επιπλέον, η θνητότητα που βρέθηκε στην ομάδα των ασθενών με καντινταιμία ήταν στατιστικά υψηλότερη από αυτή της ομάδας ελέγχου. Η γνώση των παραγόντων κινδύνου μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του πληθυσμού των ασθενών που έχει υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση καντινταιμίας. Τα προληπτικά μέτρα είναι αναγκαία προκειμένου να μειωθεί η βαρύτητα αυτών των λοιμώξεων. Εάν η αντιμυκητιασική προφύλαξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην ελάττωση της επίπτωσης της καντινταιμίας και στις σχετιζόμενης με αυτή θνητότητας, ή εάν η χρήση απλούστερων προληπτικών μέτρων είναι επαρκής, χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT, Wenzel RP, and the NEMIS Study Group.. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177–186.
2. Diekema DJ, Pfaller MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:624–626.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect. Dis.* 2003;3:685–702.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554.
5. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock DW. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001;33:641–647.
6. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, Batiwalla M, Almyroudi NG, Holland SM, Romani L. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:507–515.
7. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Flemming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl. 1):48–66.
8. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(7):419-25.
9. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005;41:521–526.
10. Chu JH, Feudtner C, Heydon K, Walsh TJ, Zaoutis TE. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis* 2006;42:822–825.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals:

analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–317.

12. Wenzel RP, Edmonds MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2001;7:174–177.

13. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl.6):S389–S393.

14. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison IH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004;42:1519–1527.

15. Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002;5:26–34.

16. Fridkin SK. Candidemia is costly—plain and simple. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1240–1241.

17. Trick WE, Fridkin SK, Edwards J.R, Hajjeh RA, Gaynes RP, the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:622–630.

18. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold AL, Rothrock GA, Pfaller MA, Pinner RW, Hajjeh RA. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164–1170.

19. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteaa-Couanet D, Morgan C, Wade A.. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006;42:955–963.

20. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker G, and the Invasive Aspergillosis Surveillance Network of the Assistance Publique-Hopitaux deParis. Epidemiology of invasive aspergillosis in

France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2002;51:288–296.

21. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;31:1524–1528.

22. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, Fridkin SK, Pappas PG, Warnock DW. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med. Mycol.* 2005;43(Suppl. 1):S49–S58.

23. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microb Rev* 2007;20(1):133–163

24. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42:1171–1178.

25. Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW, Lortholary O. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006;57:384–410

26. Chen A, JD Sobel. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:21–33.

27. Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006;43:S15–S27.

28. Fridkin S.K. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005;41:1455–1460.

29. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:462–478.

29. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:462–478.

30. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4419–4431.

31. Pappas PG., Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE for the Infectious Diseases Society of America.

Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161–189.

32. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, Tiraboschi N, Nagy E, Gibbs DL, and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005;43:5848–5859.

33. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, p. 1693–1711. In PR Murray, EJ Baron, VOL. 20, 2007 *CANDIDA* EPIDEMIOLOGY 157, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.

34. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005;41:521–526.

35. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans Candida* spp among candidemia isolates from inpatients including the critically ill in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010, in print

36. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms study. *J Clin Microbiol* 2002;40:1298–1302.

37. Marchetti O, Bille J, Fluckinger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, Calandra T, Glauser MP, Tauber MG, Pittet D. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2004;38:311–320.

38. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg Infect Dis* 2003;9:985–990.

39. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A, and the French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002;8:405–412.

40. Tortorano AM, Biraghi E, Astofi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, Perin S, Bonaccorso C, Cavanna C, Raballo A, Grossi A, and the FIMUA Candidemia Study Group. European Confederation of Medical

- Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J. Hosp. Infect.* 2002;51:297–304
41. Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata* fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation* 2005;80:868–871.
42. Baddley JW, Smith AM, Moser SA, PG Pappas. Trends in frequency and susceptibilities of *Candida glabrata* bloodstream isolates at a university hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:199–201.
43. Baran J, Buckatira B, Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, types of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. *Scand J Infect Dis* 2001;33:137–139.
44. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, Weber SG. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;45:55–560.
45. Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver PL, Bielaczyc A, Kauffman CA. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005;41:975–981.
46. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005;43:235–243.
47. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, and the SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852–856.
48. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. *J Clin Microbiol* 2003;41:2176–2179.
49. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal

- Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004;42:3142–3146.
50. Sandven P, Bevanager L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gausted P, and the Norwegian Yeast Study Group. Candidemia in Norway, 1991 to 2003: results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006;44:1977–1981.
51. Horvath LL, George BJ, Murray CK, Harrison LS, Hospenthal DR. Direct comparison of the BACTEC 9320 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for *Candida* growth detection. *J Clin Microbiol* 2004;42:115–118.
52. Meyer MH, Letscher-Bru V, Jaulhac B, Waller J, Candolfi E. Comparison of Mycosis IC/F and Plus Aerobic/F media for diagnosis of fungemia by the Bactec 9240 system. *J Clin Microbiol* 2004;42:773–777.
53. Hedderwick SA, Wan JY, Bradley SF, Sangeorzan JA, Terpening MS, Kauffman CA. Risk factors for colonization with yeast species in a Veterans Affairs long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:849–853.
54. Lockhart SR, Joly S, Vargas K, Swails-Wenger J, Enger L, Soll DR. Natural defenses against *Candida* colonization break down in the oral cavities of the elderly. *J Dent Res* 1999;78:857–868.
55. Redding SW, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Sadkowski L, Fothergill AW, Rinaldi MG, Eng TY, Patterson TF. *Candida glabrata* oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation treatment for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 2002;40:1879–1881.
56. Redding SW, Kirkpatrick WR, Saville S, Coco BJ, White W, Fothergill A, Rinaldi M, Eng T, Patterson TF, Lopez-Ribot J. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol* 2003;41:619–622.
57. Redding SW, Marr KA, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF. *Candida glabrata* sepsis secondary to oral colonization in bone marrow transplantation. *Med Mycol* 2004;42:479–481.
58. Hobson RP. The global epidemiology of invasive *Candida* infections—is the tide turning? *J Hosp Infect* 2003;55:159–168.
59. Kontoyiannis DP, Vaziri I, Hanna HA, Boktour M, Thornby J, Hachem R, Bodey GP, Raad II. Risk factors for *Candida tropicalis*

- fungemia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;33:1676–1681.
60. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:628-633.
61. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-2353.
62. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-186.
63. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-758.
64. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon A. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730–737.
65. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MJ. Delaying empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640–3645.
66. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15:83–90.
67. Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:739–744.
68. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857–863.
69. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634–643.

70. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasoc G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32:2443–2449.
71. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110:273–284.
72. Sobel JD, Rex JH. Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy. *Clin Infect Dis* 2001;33:187–190.
73. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642–2645.
74. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119–1124.
75. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006;43:S3–S14.
76. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122–1128.
77. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, J Thornby, Bodey GP, Tarrand JP, Han XY, Rolston KV, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in a tertiary care center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* 2003;82:309–321.
78. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Sabolls P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A, and the Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829–1835.
79. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319–324.

80. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:533–537.
81. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531–1534.
82. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, M Diener-West, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542–548.
83. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, Mosenthal AC, Gore P, Ambegaonkar AJ, Lubowski TJ. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg*. 2001;136(12):1401-8.
84. Shin JH, Kim MN, Shin DH, Jung SI, Kim KJ, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Genetic relatedness among *Candida tropicalis* isolates from sporadic cases of fungemia in two university hospitals in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:634-640.
85. Posteraro B, Bruno S, Boccia S, Ruggiero A, Sanguinetti M, Romano Spica V, Ricciardi G, Fadda G. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology patients: results of an epidemiologic investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:641-645.
86. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Wenzel RP, Pfaller MA. An outbreak of *Candida parapsilosis* endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:147-153.
87. Sanchez V, Vazquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD. Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: an epidemiologic study. *Am J Med* 1993;94:577-582.
88. McGinley KJ, Larson EL, Leyden JJ. Composition and density of microflora in the subungual space of the hand. *J Clin Microbiol* 1988;26:950-953.
89. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994;32:2299-2300.
90. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. *MMWR* 2002;51(RR-16):1-45.

91. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002;51:1-29.
92. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, Ward MR, Corcoran RM, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, Boyle WA, Polish LB, Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:59-64.
93. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, Matsuyama T, Takezako N, Miwa A, Kern W, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer*. 2000;89(7):1611-25.
94. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically-ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-1717.
95. Wingard JR. Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2002;34:1386-90
96. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, Sepkowitz KA. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:392-421.
97. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:80-96.
98. Gumbo T, Isada CM, Hall G, Karafa MT, Gordon SM. *Candida glabrata* fungemia: clinical features of 139 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:220-227.
99. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1723-1727.

100. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgen B, Schonheyden JC, Tvede M. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and number of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005;43:4434–4440.
101. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000.181:309–316.
102. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1847–1849.
103. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991.325:1274–1277.
104. Merz WG, Karp JE, Schron D, Saral R. Increased incidence of fungemia caused by *Candida krusei*. *J Clin Microbiol* 1986;24:581–584.
105. Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH. Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. *Clin Infect Dis* 1995;20:342–347.
106. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115–125.
107. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl. 1):11–23.
108. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Rice C, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS Global Antifungal Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004.48:201–205.

109. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl. 1):43–53.
110. Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* (1999);5:55–68.
111. Paya CV. Prevention of fungal infection in transplantation. *Transplant Infect Dis*, 2002;4(Suppl. 3):46–51.
112. Calandra T, Marchetti O. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl. 4):185–192.
113. van Gool R. The cost of treating systemic fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl. 1):49–56.
114. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94:3230–3246.
115. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, Huls C, Vartivarian SE, Karl C, Prince RA, Bosso J, Bodey GP Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *J Infect Dis* 1995;172:599–602.
116. Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal. *Blood* 1995;86:2063–2072.
117. Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlinski W, van de Velde V. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:778–784.
118. Prentice AG, Warnock DW, Johnson SA, Taylor PC, Oliver DA. Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in patients receiving chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:657–663.
119. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: longterm follow-

up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055–2061.

120. Moher D, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet*, 1998;352:609–613.

121. Annaloro C, Oriana A, Tagliaferri E, Bertolli V, Della Volpe A, Soligo D, Ibatici A, Pozzoli E, Lambertenghi Delilieri GL. Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. *Haematologica* 1995;80:512–517.

122. Huijgens PC, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, Prooy E, van Tinteren H, Ossenkoppele GJ, Jonkhoff AR. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J Clin Pathol* 1999;52:376–380.

123. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527–1533.

124. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner J, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999;105:901–911.

125. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*, 2003;138:705–713.

126. Ellis ME, Clink H, Ernst P, Halim MA, Padmos A, Spence D, Kalin M, Hussain Qadri SM, Burnie J, Greer W. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:3–11.

127. Meunier-Carpentier F, Cruciani M, Klastersky J. Oral prophylaxis with miconazole or ketoconazole of invasive fungal disease in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:43–48.

128. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, Shadduck RK, Shea TC, Stiff P, Friedman DJ, Powderly WG, Silber JL, Horowitz H, Lichtin A, Wolff SN, Mangan KF, Silver SM, Weisdorf D, Ho WG, Gilbert G, Buell D. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Eng J Med* 1992;326:845–851.

129. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, Barbabietola G, Pagano L, Leoni P, Specchia G, Caiozzo A, Raimondi R, Mandelli F. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999;28:250–255.

130. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, Shadduck RK, Rosenfeld CS, Ho WG, Islam MZ, Buell DN. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993;118:495–503.

131. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, Meyers JD, Bowden RA. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545–1552.

132. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C., Djulbegovic B, Schmidt-Wolf IG. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003;21:4615–4626.

133. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, Crawford DD, Rosner GL, Wright KA, Peters WP. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992;165:891–897.

134. Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, Petersen FB, Spruance JL, Stokes R, Evans TG. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med* 1994;97:509–514.

135. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *Br Med J* 1997;315:1238–1244.

136. Gotzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Dat Sys Rev* 2002;2:CD000026.
137. Ellis ME, Qadri SM, Spence D, Halim MA, Ernst P, Clink H, Baillie F, De Vol EB. The effect of fluconazole as prophylaxis for neutropenic patients on the isolation of *Candida* spp. from surveillance cultures. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1223–1228.
138. Laverdiere M, Rotstein C, Bow EJ, Roberts RS, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. The Canadian Fluconazole Study. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1001–1008.
139. Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azole derivatives. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Suppl 1:86-95.
140. Lipsett PA. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 4:S193-9.
141. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol.* 1994;32(4):975-80.
142. Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol.* 1990;28(12):2733-8.
143. Swoboda SM, Merz WG, Lipsetta PA. Candidemia: the impact of antifungal prophylaxis in a surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2003;4(4):345-54.
144. Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. *Arch Surg.* 2000;135(2):160-5.
145. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF. Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1938-46
146. Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David Colby W. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective,

randomized, double-blind study. *Transplantation*. 2003;76(6):977-83.

147. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131(10):729-37.

148. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999;27(6):1066-72.

149. Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg*. 1987;122(2):147-51.

150. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al: Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14

151. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004291

152. Strahilevitz J, Sugar AM, Engelhard D. Fluconazole in transplant recipients: options and limitations. *Transpl Infect Dis* 2000;2 :62-71.

153. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Rinaldi MG, Yu VL. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med*. 1996 ;100(6):617-23.

154. Jones BL, McLintock LA: Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:521-526

155. Safdar A, Chaturvedi V, Koll BS, Larone DH, Perlin DS, Armstrong D. Prospective, multicenter surveillance study of *Candida glabrata*: fluconazole and itraconazole susceptibility profiles in bloodstream, invasive, and colonizing strains and differences between isolates from three urban teaching hospitals in New York City (*Candida* Susceptibility Trends Study, 1998 to 1999). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(10):3268-72.

156. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Krcmery V, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis*. 1999;28(5):1071-9.
157. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener MM, Kusne S, Singh N. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation*. 2003;75(12):2023-9
158. Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S, Bongard F. Candida sepsis in surgical patients. *Am J Surg* 1993;166:617-20.
159. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Management of deep candida infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994;20:522-8.
160. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2005 Nov;31(11):1479-87.
161. Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1216-24.
162. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628-638
163. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, Vrenzos G, Maraki S, Tselentis Y, Bodey GP. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:51-53.
164. Yamamura DL, Rotstein C, Nicolle LE, Ioannou S. Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. *Fungal Disease Registry of the Canadian Infectious Disease Society*. *CMAJ* 1999;160(4):493-9.

165. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB, Yu KW, Fan YH, Hsieh KS, Ho M, Lo HJ. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2005;5(1):22.

166. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storer S, Medof G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414–21.

ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- 1) **Vardakas KZ**, Michalopoulos A, Kiriakidou KG, Siampali EP, Samonis G, Falagas ME. Candidaemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009;15(3):289-92.
- 2) **Vardakas KZ**, Samonis G, Michalopoulos A, Karavasiou A, Falagas ME: Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Critical Care Medicine*, 2006;34(4):1216-1224.
- 3) **Vardakas KZ**, Michalopoulos A, Falagas ME: Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematologic malignancies: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Haematology*, 2005;131(1):22-28.