

PŮVODNÍ PRÁCE

Antimykotická terapie na odděleních typu ARO/JIP v České republice: prospektivní observační studie

Černý V.^{1,2,3,4}, Mallátová N.⁵, Matějovič M.⁶, Novák I.⁶, Sklienka P.^{7,8} za pracovní skupinu studie (viz seznam na konci práce)

¹Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha

²Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁵Pracoviště parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice, a. s.

⁶I. interní klinika a Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

⁷Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava. Lékařská fakulta Ostravské Univerzity, Ostrava

⁸Katedra intenzivní medicíny a forenzních oborů, Lékařská fakulta Ostravské Univerzity, Ostrava

Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 3, s. 142-148

SOUHRN

Prospektivní dotazníková observační studie získala údaje od 123 nemocných, kde byla během sledovaného měsíce zahájena antimykotická terapie. Do detailní analýzy bylo zařazeno 116 pacientů z 23 pracovišť typu ARO/JIP v České republice. Nejvíce zastoupenou indikací k podání antimykotik byla preemptivní léčba (73 pacientů), cílená terapie byla zjištěna u 20 pacientů. Nejčastěji uváděné rizikové faktory spojené s podáním antimykotika byly – permanentní močový katétr, centrální žilní katétr, invazivní zajištění dýchacích cest, totální parenterální výživa, umělá plicní ventilace a léčba širokospektrými antibiotiky. Nejčastěji podávaným přípravkem v iniciační terapii byl flukonazol podávaný nitrožilně, nejčastěji zastoupený druh mikromycety byla *Candida albicans*. Smrtnost pacientů s nasazenou terapií byla v průběhu sledovaného období 25 %. Výsledky sledovaných údajů jsou ve většině shodné s výsledky podobných zahraničních studií.

KLÍČOVÁ SLOVA

kvasinky – intenzivní péče – terapie

ABSTRACT

Černý V., Mallátová N., Matějovič M., Novák I., Sklienka P.: Antifungal therapy in the ITU/HDU setting in the Czech Republic: Prospective, observational study

This prospective, questionnaire, observational study collected data on 123 patients in whom antifungal therapy was commenced during the observed month. Total 116 patients from 23 Czech Republic ITU/HDUs were included in the analysis. The most frequent indication for antifungal therapy was pre-emptive treatment (73 patients). Targeted antifungal therapy was used in 20 patients. The most commonly cited reasons for commencing antifungal therapy were urinary catheter, central venous catheter, invasive airway management, total parenteral nutrition, mechanical ventilation and broad-spectrum antibiotic therapy. The most frequently used initial antifungal agent was intravenous fluconazole and the most commonly isolated fungal organism was *Candida albicans*. Mortality of antifungal-treated patients in the observed period reached 25%. Our outcomes mostly match the outcomes of similar studies performed abroad.

KEYWORDS

fungi – intensive care – therapy

ÚVOD

Podíl kvasinkových infekcí u pacientů v intenzivní péči v posledních letech celosvětově a jednoznačně stoupá [1, 2, 3, 4]. Po jednom týdnu hospitalizace na lůžku intenzivní péče je kolonizace *Candida* spp. (odpovídající za více než 90 % mykotických infekcí) přítomna u více než 80 % pacientů, u 10 % z nich dochází k rozvoji invazivní mykotické infekce. Invazivní mykotické infekce se tak řadí mezi nejčastější infekce kriticky nemocných pacientů – představují cca 19 % všech infekcí na JIP a přibližně 10 % všech prokázaných infekcí krevního řečiště. Mykotické infekce jsou spojeny se závažnými medicínskými i ekonomickými dopady – doba léčení bývá prodloužena, smrtnost spojená s kandidovou infekcí dosahuje 50–70 %, související náklady se pohybují v řádu desítek tisíc USD [5, 6, 7].

Za hlavní faktory nárůstu kvasinkových infekcí jsou považovány zejména – zvyšující se komplexita stavů, se kterými jsou nemocní přijímáni na pracoviště intenzivní péče, porušení přirozených obranných bariér organismu v průběhu kritického stavu, invazivní intervence a opakovaná a/nebo dlouhodobá antibiotická terapie [4, 8, 9].

V minulé dekádě proběhlo několik studií zaměřených na popis mykotických infekcí a jejich léčby u pacientů v intenzivní péči [2, 10–13]. Údaje charakterizující okolnosti podávání antimykotik na pracovištích intenzivní péče v České republice jsme v dostupné domácí literatuře nenašli. Primárním cílem práce bylo získání údajů o nasazování antimykotické léčby na pracovištích typu ARO/JIP.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Typ studie

Prospektivní observační multicentrická studie
Souhlas Etické komise nebyl vzhledem k povaze studie vyžadován.

Informace o studii byly sděleny všem členům České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a České společnosti intenzivní medicíny formou informačního dopisu e-mailem. Do studie bylo zařazeno každé pracoviště typu JIP/ARO, které projevilo zájem na projektu participovat.

Vstupní kritéria

Do studie byli zařazováni konsekutivně všichni pacienti, hospitalizovaní na daném pracovišti, kde bylo zahájeno podávání antimykotik kdykoliv během období 1.–31. 3. 2013.

Sledované ukazatele

- Typ pracoviště a jeho profil

- Počet všech hospitalizovaných pacientů na pracovišti v intervalu studie
- Údaje o pacientovi:
 - věk
 - pohlaví
 - vstupní APACHE II skóre
 - diagnostická skupina (chirurgická/pooperační, interní, trauma, stav po kardiopulmonální resuscitaci)
 - základní diagnóza
 - přítomnost rizikových faktorů
 - neutropenie (NEU)
 - hematologická malignita (HM)
 - orgánová malignita (OM)
 - transplantace kmenových buněk krvetvorby (TKBK)
 - transplantace orgánová (TO)
 - diabetes mellitus (DM)
 - operace na GIT v průběhu předchozích 3 měsíců (GIT)
 - operace jiná v průběhu 3 předchozích měsíců (OPER)
 - intubace/tracheostomie (INTUB)
 - umělá plicní ventilace (UPV)
 - permanentní močový katétr (PMK)
 - centrální žilní katétr (CZK)
 - jiný implantát (uvést jaký) (IMPL)
 - předchozí širokospektrá ATB léčba (BSATB)
 - totální parenterální nutrice (TPN)
 - terapie kortikoidy v průběhu předchozích 3 měsíců (TGK)
 - imunosupresivní terapie (mimo kortikoidy) v průběhu předchozích 3 měsíců (IMUNO)
 - chemoterapie v průběhu předchozích 3 měsíců (CHEMO)
 - radioterapie v průběhu předchozích 3 měsíců (RADIO)
 - přítomnost postupů přístrojové podpory ledvin (eliminační metody/dialýza)
- Doba pobytu na JIP/ARO
- Klinický výsledek
 - propuštěn/přeložen
 - nadále hospitalizován
 - zemřel
- Údaje o antimykotické terapii
 - indikace
 - preemptivní
 - profylaxe
 - terapie (empirická nebo cílená)
 - typ přípravku
 - doba podávání (dny)
- Mikromycety
 - typ
 - místo izolace

Statistické zpracování dat

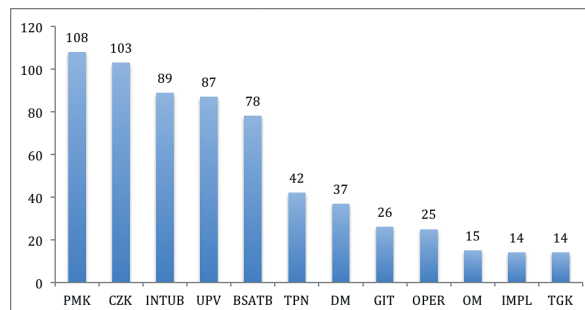
Údaje o pacientech byly vkládány jednotlivými pracovišti do předdefinovaných tabulek v programu Microsoft Excel 97 SR-2. Ke statistickému zpracování dat byl použit počítačový program MedCalc Version 10.1.0.1. (www.medcalc.be). Číselná data jsou vyjádřena podle své povahy jako absolutní hodnoty, procenta a průměr s 95% intervalem spolehlivosti (95% CI), případně rozmezí.

VÝSLEDKY

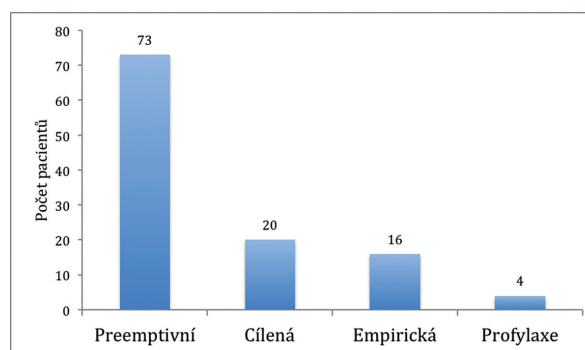
Studie se zúčastnilo 23 pracovišť intenzivní péče, z toho 13 bylo typ ARO, 10 typ JIP (interní profil 2, chirurgický profil 3, blíže neurčeno 5). Byla získána data od 123 pacientů, 7 pacientů bylo z další analýzy vyřazeno z důvodu nedostatečné kvality vyplněných údajů. Počet všech hospitalizovaných pacientů na pracovišti v intervalu studie byl vyplněn jen minimálním počtem pracovišť a není z tohoto důvodu uveden.

Analýzovaný soubor tvořilo 116 pacientů (73 mužů a 43 žen), průměrný věk byl 66 roků (rozmezí 9–94 roky), průměrná hodnota vstupního Apache II skóre byla 24 (CI 95% 21–26). Největší podíl souboru tvořili pacienti chirurgického a interního profilu (44 %, respektive 40 %), traumata (12 %) a pacienti po resuscitaci (2 %). Výskyt nejčastějších sledovaných rizikových faktorů pro rozvoj mykotických infekcí ukazuje graf 1, u více než poloviny pacientů byl přítomen jeden nebo více z následujících faktorů – permanentní močový katétr, centrální žilní katétr, invazivní zajištění dýchacích cest, totální parenterální výživa, umělá plicní ventilace a léčba širokospektrými antibiotiky. U 9 pacientů s antimykotickou terapií byla prováděna kontinuální eliminace nebo hemodialýza. Indikace zahájení podávání antimykotik ukazuje graf 2, nejčastěji byla indikována tzv. preemptivní léčba (73 pacientů), cílená terapie byla zahájena u 20 pacientů. U 3 pacientů byly uvedeny všechny tři typy podání a ze záznamu nebylo možno podrobnější identifikaci indikace provést. U 104 pacientů byl podáván v průběhu sledovaného období flukonazol, ostatní antimykotika byla používána mnohem méně (micafungin – 3 pacienti, itraconazol – 3 pacienti, anidulafungin – 2 pacienti, vorikonazol – 1 pacient). V jednom případě nebylo podané antimykotikum specifikováno.

Průměrná doba podávání antimykotik byla 9 dní (CI 95% 8–10 dnů), u 12 pacientů bylo uvedeno pokračování v antimykotické terapii i po překladu z JIP/ARO. Vykuřtované druhy mikromycet ukazuje graf 3, převažují *Candida albicans*, *Candida glabrata* a *Candida tropicalis*. Nejčastěji byly mikromycety zachyceny ze sekretu dýchacích cest a moče, podíl lokalizací ukazuje graf 4 (pod označením „jiné“



Graf 1 Sledované rizikové faktory



Graf 2 Indikace zahájení podávání antimykotik

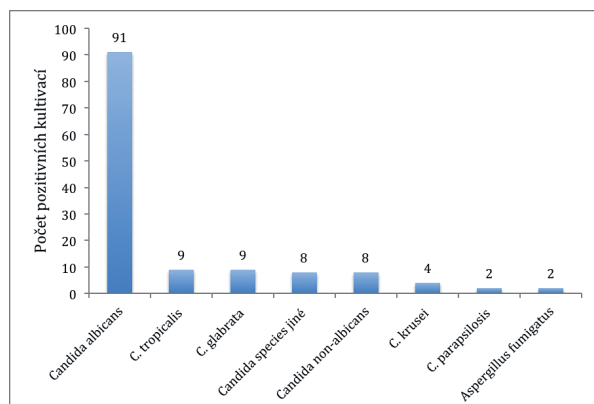
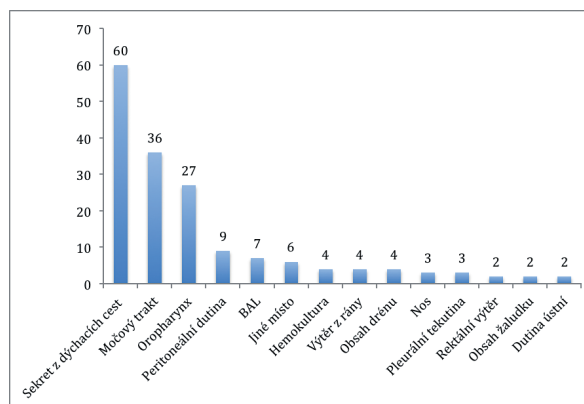
byly uvedeny pozitivní nálezy mikromycet z oblasti jícnu, laryngu, vagíny a ze stěru z náhrady kyčelního kloubu).

Průměrná doba pobytu pacientů se zahájenou antimykotickou terapií na JIP/ARO byla 17 dní (CI 95% 15–20 dnů). Ze 116 pacientů jich 29 (25 %) v průběhu sledovaného období zemřelo, 53 pacientů bylo nadále hospitalizováno na daném pracovišti, 34 pacientů bylo přeloženo, z toho 10 na jiné oddělení typu JIP/ARO.

DISKUSE

Hlavním výsledkem práce bylo získání údajů, které charakterizují podávání antimykotik u pacientů v intenzivní péči v České republice:

1. léčba byla nejčastěji zahajována jako tzv. preemptivní,
2. k léčbě byli indikováni pacienti chirurgického netraumatologického a interního profilu (celkem 84 % všech indikací),
3. k léčbě byli indikováni pacienti s vyšším Apache II skóre,
4. nejčastěji podávané úvodní antimykotikum byl flukonazol,
5. nejčastěji izolovaný typ mikromycety byla *Candida albicans*,
6. nejčastějším místem izolace byl dýchací trakt.


Graf 3 Přehled jednotlivých vykultivovaných mikromycet

Graf 4 Lokalizace zachycených mikromycet

Absence údajů o celkovém počtu hospitalizovaných pacientů na dané jednotce za sledované období neumožňuje bohužel kalkulaci procenta nemocných, kde byla antimykotická terapie zahájena.

Co tedy lze z dodaných údajů vyvodit? V první řadě umožní pohled na současnou praxi v indikacích k zahajování antimykotické terapie. Léčba byla u většiny pacientů označena jednotlivými centry jako cílená, avšak při detailní analýze získaných dat bylo patrné, že centra nerespektovala při označení typu léčby doporučená kritéria EORTC [14] a jednalo se v převážné většině případů nejspíše o léčbu tzv. preemptivní. Podle obecně přijímaných kritérií můžeme jako cílenou označit léčbu pouze v případě, že máme mikromycetu – původce invazivní mykotické infekce – prokázanou kulturačně, mikroskopicky nebo histologicky z primárně sterilních lokalit, jako je např. hemokultura, mozkomíšní mok nebo tělní tekutina z primárně sterilních lokalit. Při přijetí této definice pak lze usuzovat, že pouze u 20 pacientů šlo fakticky o cílenou terapii – viz graf 4, ukazující počet nálezů z primárně sterilních míst – hemokultura, peritoneální a pleurální dutiny a obsah drénu (přestože nemáme k dispozici spolehlivý údaj, že obsah drénu byl odebrán ke kulturačnímu vyšetření do 24 hodin po výkonu jako podmínku vyloučení pravděpodobnosti kontaminace jeho obsahu). Pokud máme k dispozici pouze průkaz mikromycety z méně validních klinických materiálů (např. BAL, moč, výtěr z rány) nebo průkaz infekce sérologickými metodami (např. průkaz aspergillového antigenů ze séra, BAL, moku), hovoříme už o léčbě preemptivní. Povaha studie však bohužel neumožňuje jednoznačně posoudit oprávněnost zahájení preemptivní léčby, a zda šlo o léčbu kolonizace či počínající infekce. Je však faktem, že v mnoha klinických studiích a publikované

souhrnné literatuře bývají používány odlišné definice typu léčby [15].

O otázce nasazení antimykotik při nálezů kandidy z jednoho či více míst u kriticky nemocných bez neutropenie se dlouhodobě diskutuje. Izolace kandidy z míst, kde se za normálních okolností mycety nevyskytují (např. sekrety z dolních dýchacích cest, moč), předchází často nálezů kandidy v krevním řečišti. Závislost mezi kolonizací a invazivní kandidovou infekcí byla u pacientů v intenzivní péči bez neutropenie opakovaně prokázána [16–19]. Lau ve své práci prokazuje výskyt invazivní kandidové infekce až u 86 % pacientů se záchytem kandidy z jednoho místa a u 97 % pacientů, u kterých předcházela pozitivní izolace kandidy ze dvou a více odběrových míst, medián doby od nálezů kolonizace do doby průkazu invazivní kandidové infekce byl 7 dnů [17]. Časně zahájení terapie bez průkazu invazivní mykotické infekce tak lze vnímat v určitých případech jako oprávněné, neboť – podobně jako u bakteriálních infekcí – i u invazivních mykotických infekcí existuje korelace mezi neadekvátní antimykotickou léčbou (tj. pozdní zahájení a/nebo volba farmaka, ke kterému je patogen rezistentní) a zvýšenou mortalitou [20–22]. V klinické praxi dochází mnohdy k situacím, kdy se rozhodování o zahájení antimykotické léčby opírá pouze o znalost rizikových faktorů a klinický obraz, neboť symptomatologie mykotických infekcí bývá nespecifická a diagnostické metody se nadále opírají především o kulturační průkaz patogenu. Kulturační vyšetření má nicméně limitovanou senzitivitu, a definitivní průkaz patogenu může trvat i několik dnů. Průkaz komponent stěny mikromycet a antigenů (např. mannan, beta-D-glukan, galaktomannan, protilátky proti mannanu) i průkaz DNA patogenu PCR metodou mají vzhledem ke své limitované senzitivě i specifitě zatím v klinické praxi spíše pomocný charakter. Rizika vyplývající z neade-

kvátní antiinfekční terapie můžou být tedy pro pacienta fatální, na druhou stranu nadměrná a neoprávněná aplikace antimykotik je faktorem podílejícím se na selekci směrem k rezistentním kmenům *Candida non-albicans* i na rozvoji rezistence vůči antimykotikům u primárně citlivých kmenů. Využívání různých skórovacích schémat či indexů (např. Candida Colonization Index, Fungal Infection Risk) může přispět k účelnější indikaci antimykotické terapie [18, 23–27]. Vyšší Apache II skóre je rovněž spojováno s častějším výskytem invazivní kandidové infekce (hodnota v naší studii uváděného průměrného Apache II skóre 24 je spojována se smrtností neselektované populace kriticky nemocných, nejčastěji v pásmu 30–40 % [28, 29]. Existují však práce, které časné nasazení empirické terapie u pacientů bez neutropenie zpochybňují [30]. Nejčastěji používanou látkou v zahájení terapie byl v naší práci flukonazol, což je ve shodě s řadou prací [31]. Ve světle měnícího se výskytu jednotlivých druhů kandid v prostředí pracovišť intenzivní péče je však otázkou, zda pro empirickou, preemptivní či profylaktickou terapii je flukonazol optimální variantou. Recentní doporučení začínají preferovat echinokandiny, hlavním důvodem je zvyšující se podíl druhů kvasinek primárně i sekundárně necitlivých ke flukonazolu [3, 32]. Role echinokandinů v iniciační terapii u kriticky nemocných se jednoznačně akcentuje s ohledem na vysoký podíl *non-albicans* kmenů kandidy [33, 34].

Dalším přínosem práce je získání údajů o četnosti rizikových faktorů pro rozvoj kvasinkové infekce v našem prostředí, majoritně na pracovištích, která nejsou profilována pro hemato/onkologické pacienty. Proporce je obdobná jako v jiných studiích, identifikace jednotlivých faktorů tak může přispět k přesnější selekci nemocných, kteří by mohli mít pravděpodobný prospěch z profylaxe či necílené terapie (empirická či preemptivní). V rozhodování, zda necílenou léčbu nasadit, však musí hrát roli nejenom znalost rizikových faktorů, ale i jejich význam z pohledu predikce invazivní mykotické infekce. Rozvoj invazivní kandidové infekce (jako zatím nadále nejčastěji zastoupeného druhu kvasinek u pacientů v intenzivní péči bez neutropenie nebo bez imunosupresivní léčby) je u neselektované populace kriticky nemocných nejvíce spojován s následujícími faktory: podávání antibiotik déle jak 7 dní před přijetím do nemocnice, totální parentální výživa, hemodialýza, diabetes mellitus, kolonizace kandidou, chirurgické výkony (i elektivní), farmakologická imunosuprese, výkony na gastrointestinálním traktu, podávání krevních derivátů [35, 36]. Pečlivé vyhodnocení klinického kontextu s existujícími rizikovými

faktory, dynamika poruch(y) orgánových funkcí a mikrobiologická data by tak měly být hlavními faktory, které rozhodují o indikaci antimykotik. Jejich nasazení by mělo být rovněž jednoznačně formulováno do některé z indikačních kategorií: profylaxe – preemptivní – empirická – cílená terapie. Při nejednoznačnosti mikrobiologických výsledků a/nebo klinické situace jsme však často odkázáni převážně na náš klinický úsudek a podle názoru autorů práce by měl vždy u pacientů s těžkým klinickým průběhem převažovat princip, který je zdůrazňován i v současné diskusi nad volbou antibiotik u pacientů v septickém šoku bez znalosti vyvolávajícího patogenu – včasná adekvátní antiinfekční terapie je klíčovým faktorem pro dosažení co nejlepšího konečného klinického výsledku. Analogicky, jako u antibiotické terapie by mělo denně probíhat přehodnocení indikace antimykotické terapie, případně rozhodnutí o její deeskalaci v co nejkratší možné době.

Studie má řadu omezení, která vyplývají jak z povahy studie, tak z neúplnosti některých údajů, z absence validace dat a v neposlední řadě i z omezeného počtu pracovišť, jež se studie zúčastnila. Přesto ale přináší podle našeho názoru základní pohled na klinickou praxi podávání antimykotik v podmínkách pracovišť intenzivní péče České republiky, stejně jako informaci, že charakteristika podávání antimykotik u neselektované populace kriticky nemocných je obdobná s jinými zeměmi [1, 4, 10, 35–37]. Analýza odpovědí z jednotlivých pracovišť rovněž naznačuje, že existuje zřejmě značná variabilita v přesné znalosti obsahu pojmů „profylaxe – empirická – preemptivní – cílená terapie“, což významně ovlivňuje interpretaci získaných údajů. Znalost definic jednotlivých kategorií léčby je podle našeho názoru základní podmínkou racionální indikace podávání antimykotik.

Mykotické infekce u kriticky nemocných představují oblast, kde je nadále veliký prostor pro zlepšení jak klinické praxe, tak pro výzkum. Mění se profil populace pacientů intenzivní péče, charakterizovaný zvyšující se proporcí vyšších věkových skupin, pacientů léčených širokospektrými antibiotiky, pacientů s přístrojovou podporou orgánových funkcí, pacientů po transplantaci či pacientů s poruchou imunity je jednoznačným argumentem pro širší využívání skórovacích nástrojů k identifikaci cílových skupin pacientů, pro nasazení některé z forem necílené terapie nebo profylaxe, pro tvorbu národních doporučení respektujících národní epidemiologické údaje a pro maximální možnou těsnou spolupráci mikrobiologů s lékaři klinických oborů. Přesné a cílené dotazníkové studie jsou při existenci internetových technologií možné a nesou vysoký potenciál informací umožňující optimalizaci našich postupů v oblasti

mykotických infekcí u pacientů v intenzivní péči v České republice.

ZÁVĚR

Výsledky studie prokázaly, že současná praxe zahajování antimykotické terapie je na pracovištích intenzivní medicíny v ČR porovnatelná s daty publikovanými v zahraničních studiích. Jako nejčastěji zastoupené rizikové faktory, vedoucí k zahájení antimykotické léčby, byly identifikovány: permanentní močový katétr, centrální žilní katétr, invazivní zajištění dýchacích cest, totální parenterální výživa, umělá plicní ventilace a léčba širokospektrými antibiotiky. Nejčastěji podávaným přípravkem v iniciální terapii byl flukonazol, nejčastěji izolované druhy mikromycet byly *Candida albicans*, *C. tropicalis* a *C. glabrata*. Smrtnost pacientů s nasazenou antimykotickou terapií byla v průběhu sledovaného období 25 %.

LITERATURA

1. Aubron, C., Suzuki, S., Glassford, N. J. et al. The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. *Epidemiol. Infect.*, 2015, 143, 3, p. 653–662.
2. Bassetti, M., Merelli, M., Righi, E. et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, 51, 12, p. 4167–4172.
3. Blot, S., Charles, P. E. Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. *Minerva Anesthesiol.*, 2013, 79, 12, p. 1396–1405.
4. Pratikaki, M., Platsouka, E., Sotiropoulou, C. et al. Epidemiology, risk factors for and outcome of candidaemia among non-neutropenic patients in a Greek intensive care unit. *Mycoses*, 2011, 54, 2, p. 154–161.
5. Weiss, E., Timsit, J. F. Management of invasive candidiasis in nonneutropenic ICU patients. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2014, 2, 5–6, p. 105–115.
6. León, C., Ostrosky-Zeichner, L., Schuster, M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, 2014, 40, 6, p. 808–819.
7. Guinea, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, 20, Suppl 6, p. 5–10.
8. Muskett, H., Shahin, J., Eyres, G. et al. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit. Care*, 2011, 15, 6, p. R287.
9. Paiva, J. A., Pereira, J. M. Fluoroquinolones: another line in the long list of their collateral damage record. *Crit. Care Med.*, 2015, 43, 3, p. 708–710.
10. Eloy, O., Blanc, V., Pina, P. et al. Epidemiology of candidemia: results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004. *Pathol. Biol.*, 54, 8–9, p. 523–530.
11. Kett, D. H., Azoulay, E., Echeverria, P. M., Vincent, J. L. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of

the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit. Care Med.*, 2011, 39, 4, p. 665–670.

12. Tortorano, A. M., Dho, G., Prigitano, A. et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). *Mycoses*, 2012, 55, 1, p. 73–79.
13. Vincent, J. L., Bihari, D. J., Suter, P. M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274, 8, p. 639–644.
14. Pauw, B. De, Walsh, T. J., Donnelly, J. P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG). *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 46, 12, p. 1813–1821.
15. Drgona, L., Khachatryan, A., Stephens, J. et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, 33, 1, p. 7–21.
16. Ferreira, D., Grenouillet, F., Blasco, G. et al. Outcomes associated with routine systemic antifungal therapy in critically ill patients with *Candida* colonization. *Intensive Care Med.*, 2015, 41, 6, p. 1077–1088.
17. Lau, A. F., Kabir, M., Chen, S. C. A. et al. *Candida* colonization as a risk marker for invasive candidiasis in mixed medical-surgical intensive care units: development and evaluation of a simple, standard protocol. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, 53, 4, p. 1324–1330.
18. Pittet, D., Monod, M., Suter, P. M., Frenk, E., Auckenthaler, R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.*, 1994, 220, 6, p. 751–758.
19. Charles, P. E., Dalle, F., Aube, H. et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 3, p. 393–400.
20. Bassetti, M., Righi, E., Ansaldi, F. et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.*, 2014, 40, 6, p. 839–845.
21. Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J. A., Kumar, A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 54, 12, p. 1739–1746.
22. Grim, S. A., Berger, K., Teng, C. et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, 67, 3, p. 707–714.
23. Kratzer, C., Graninger, W., Lassnigg, A., Presterl, E. Design and use of *Candida* scores at the intensive care unit. *Mycoses*, 2011, 54, 6, p. 467–474.
24. Leroy, G., Lambiotte, F., Thévenin, D. et al. Evaluation of “*Candida* score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann. Intensive Care*, 2011, 1, 1, p. 50.
25. Tapia, G. G., Razonable, R. R., Eckel-Passow, J. E. et al. A scoring model of factors associated with *Candida glabrata* candidemia among critically ill patients. *Mycoses*, 2012, 55, 3, p. 228–236.
26. Harrison, D., Muskett, H., Harvey, S. et al. Development and validation of a risk model for identification of non-neutropenic, critically ill adult patients at high risk of invasive *Candida* infection:

the Fungal Infection Risk Evaluation (FIRE) Study. *Health Technol. Assess.*, 2013, 17, 3, p. 1–156.

27. Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, 18, Suppl 7, p. 19–37.

28. Gaspar, G. G., Meneguetti, M. G., Auxiliadora-Martins, M., Basile-Filho, A., Martinez, R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 48, 1, p. 77–82.

29. Colombo, A. L., Guimarães, T., Sukienik, T. et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.*, 2014, 40, 10, p. 1489–1498.

30. Bailly, S., Bouadma, L., Azoulay, E. et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, 191, 10, p. 1139–1146.

31. Azoulay, E., Dupont, H., Tabah, A. et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit. Care Med.*, 2012, 40, 3, p. 813–822.

32. Chen, S. C., Sorrell, T. C., Chang, C. C. et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern. Med. J.*, 2014, 44, 12b, p. 1315–1332.

33. Lortholary, O., Renaudat, C., Sitbon, K. et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med.*, 2014, 40, 9, p. 1303–1312.

34. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2015.

35. Hsu, J. L., Ruoss, S. J., Bower, N. D. et al. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2011, 37, 4, p. 277–312.

36. Aguilar, G., Delgado, C., Corrales, I. et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. *BMC Res. Notes.*, 2015, 8, p. 491.

37. Montagna, M. T., Caggiano, G., Lovero, G. et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*, 2013, 41, 3, p. 645–653.

Pracovní skupina studie (abecedně): Bieberová Lucie (Praha), Dostál Pavel (Hradec Králové), Fořtová Magdalena (Pardubice), Hájek Roman (Olomouc), Havelka Jiří (Plzeň), Havlůj Lukáš (Praha), Herold Ivan (Mladá Boleslav), Jareš Martin (Ústí nad Orlicí), Jor Ondřej (Vlašské Meziříčí, nyní Ostrava), Kobr Jiří (Plzeň), Nalos Daniel (Ústí nad Labem), Pařízek Tomáš (Ústí nad Labem), Pelichovská Martina (Praha), Piksa Tomáš (Písek), Popela Stanislav (Brno), Satinský Igor (Havířov), Staňková Yvonne (Brno), Štětka Pavel (Brno), Švancar Pavel (Liberec), Třetina Jaroslav (Trutnov), Valečková Marie (Havlíčkův Brod), Zykova Ivana (Liberec), Žák Pavel (Hradec Králové), Židková Alexandra (Plzeň).

Poděkování

Studie vznikla za podpory České společnosti intenzivní medicíny ČLS JEP a České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP.

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

Stříbrná náves 705

500 11 Hradec Králové

e-mail: cernyvla1960@gmail.com