

PŮVODNÍ PRÁCE

Epidemiologie invazivní kandidózy a kandidémie – stále aktuální problém

Haber Jan¹, Mallátová Nada², Kolečková Evženie¹, Hnátková Markéta¹, Kořen Jan¹, Herold Ivan³

¹I. interní klinika – hematologické VFN a 1. LF UK Praha

²Centrální laboratoře Nemocnice České Budějovice, a. s.

³Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s.

Souhrn

V posledních několika desetiletích jsou významnou příčinou hematogenní sepse mykotické infekce. Invazivní mykózy jsou fatální hrozbou nejen pro neutropenické nemocné s hematologickými malignitami, ale také pro nemocné bez neutropenie na JIP, po operaci střev, po transplantaci solidních orgánů. Vzestup incidence invazivních kandidóz je pozorován od 80. let 20. století. Incidence koncem 90. let však postupně klesá, zejména u nemocných s hematologickými malignitami (akutní leukémie, transplantace kostní dřeně...), na jednotkách intenzivní péče je incidence rozdílná, podle typu JIP. Pokles souvisí jednak se širokým zavedením fluconazolu do profylaxe, jednak s rozvojem včasné empirické, respektive preemptivní léčby v souvislosti s poznáním rizikových faktorů vzniku oportunní mykózy. Mortalita na kandidózu je přesto stále velmi vysoká, dosahuje hodnot kolem 50 %.

Klinické projevy invazivní kandidózy nejsou specifické, proto základem úspěchu vždy bude vzdělaný ošetřující lékař, který by měl u rizikových nemocných na možnost invazivní mykózy myslet. Zlepšení současného stavu předpokládá zhodnocení rizikových faktorů, uplatnění nových diagnostických možností a včasné zahájení léčby.

Klíčová slova: invazivní mykózy – kandidóza – incidence – mortalita – rizikové faktory – kandidémie – transplantace

Abstract

Epidemiology of invasive candidiasis and candidemia – a persistent problem

During the last decades fungal infections have become a serious complication with a significant impact on the length of hospital stay and mortality in hospitalized patients. Candida infections occur not only in neutropenic patients with haematological malignancies but also in patients with other forms of immune deficiency e.g. in those undergoing abdominal surgery, solid organ transplantations and those admitted to the ICU. The growing incidence of candida infections dates from the early 1980s to the late 1990s. The introduction of fluconazole resulted in a slow decrease in the incidence of candidiasis and a lower occurrence of Candida albicans infections, and a relatively higher incidence of infections caused by non- albicans Candida species. In spite of this the mortality remains high at 40-50% on some wards. In order to achieve better treatment results, better diagnostic tools and new antifungal agents are needed but greater awareness and better education of the medical staff are also essential.

Keywords: invasive candidiasis – candidiasis – incidence – mortality – risk factors – candidemia – transplantation

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 2, s. 110–119.

Invazivní kandidóza a kandidémie jsou nejčastější mykotickou infekcí a negativně ovlivňují morbiditu i mortalitu v hematologických a transplantacích centrech a na jednotkách intenzivní péče (JIP). Jde v naprosté většině o endogenní infekci, nejčastějším zdrojem je zažívací trakt [1]. V tabulce 1 jsou uvedeny nejčastější druhy kandid způsobující oportunní infekce u člověka.

Vzestupný trend výskytu kandidémie je pozorován od 80. let 20. století [3, 4], kdy se zpočátku celková incidence pohybovala mezi 2–5 %. Podle analýzy 25 tisíc hematogenních infekcí za období 1980–1989 došlo koncem sledovaného období k vzestupu incidence

kandidémie o 219–487 %, s nejvyšším nárůstem ve velkých univerzitních nemocnicích [5, 6]. Weinberger [4] uvádí 2,7násobný růst celkové roční incidence v letech 1984–1993. Koncem 90. let již byly kandidy příčinou celkově 8–10 % nozokomiálních hematogenních infekcí [7]. Ve studii SCOPE (viz také tab. 1) z let 1995–1996 [8] byly kandidy příčinou sepse celkem v 8 % a zaujímaly 4. místo v pořadí etiologických agens. V pozdější analýze 24 179 hematogenních infekcí za sedmileté období 1997–2002 byly kandidy stále na 4. místě, avšak v hemokultuře byly izolovány již v 9 % [9] – tabulka 2. Spencer [10] publikoval výsledky studie EPIC (European Prevalence of Infec-

Tabulka 1. Výskyt jednotlivých druhů kandid, změna zastoupení v časovém vývoji

Souhrnná data z několika sledovacích studií kandidémie (Surveillance program) – podle [2].

Surveillance program	Období	Počet izolátů	Procento z celkového počtu					
			<i>C.</i>	<i>C.</i>	<i>C. para-</i>	<i>C.</i>	<i>C.</i>	<i>Candida</i>
			<i>albicans</i>	<i>glabrata</i>	<i>psilosis</i>	<i>tropicalis</i>	<i>krusei</i>	spp.
CDC	1992–1993	837	52	12	21	10	4	1
NEMIS	1993–1995	79	56	15	15	10	0	4
SCOPE	1995–1998	934	53	20	10	12	3	2
CDC	1998–2000	944	45	24	13	12	2	4
EIEIO	1998–2001	254	58	20	7	11	2	2
SENTRY	1997–2000	2047	54	16	15	10	2	3

Zkratky: CDC – Centers for Disease Control; NEMIS – National Epidemiology of Mycoses Study; SCOPE – Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance; EIEIO – Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms; NNIS – National Nosocomial Infection Surveillance System.

Tabulka 2. Incidence kauzálních agens hematogenních infekcí, mortalita podle [9]

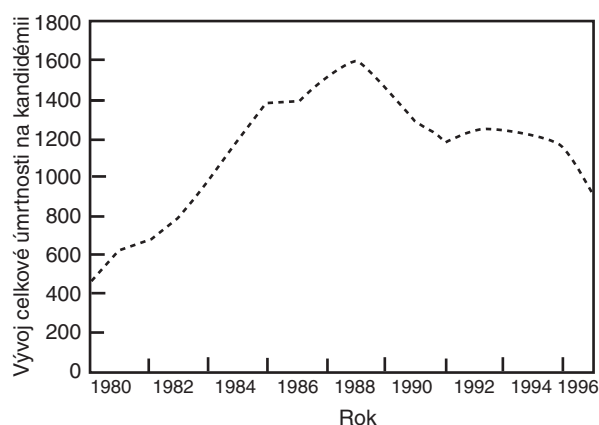
Patogen	Pořadí výskytu	Hematogenní infekce/1000 přijetí	Hematogenní infekce (%)			Celková mortalita (%)		
			celkem	JIP oddělení	standardní	celkem	JIP oddělení	standardní
<i>S. koaguláza negativní</i>	1	15,8	31,3	35,9	26,6	20,7	25,7	13,8
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	2	10,3	20,2	16,8	23,7	25,4	34,4	18,9
<i>Enterococcus spp.</i> ^b	3	4,8	9,4	9,8	9,0	33,9	43,0	24,0
<i>Candida spp.</i> ^b	4	4,6	9,0	10,1	7,9	39,2	47,1	29,0
<i>Escherichia coli</i>	5	2,8	5,6	3,7	7,6	22,4	33,9	16,9
<i>Klebsiella spp.</i>	6	2,4	4,8	4,0	5,5	27,6	37,4	20,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	2,1	4,3	4,7	3,8	38,7	47,9	27,6
<i>Enterobacter spp.</i>	8	1,9	3,9	4,7	3,1	26,7	32,5	18,0
<i>Serratia spp.</i>	9	0,9	1,7	2,1	1,3	27,4	33,9	17,1
<i>Acinetobacter spp.</i>	10	0,6	1,3	1,6	0,9	34,0	43,4	16,3

Vysvětlivky: ^asignifikantně častější výskyt u nemocných bez neutropenie, ^bsignifikantně častější výskyt u nemocných s neutropenií.

tion in Intensive Care), ve které bylo v Evropě v jeden den analyzováno 10 038 nemocných z 1417 JIP z hlediska prevalence infekce. I tam byly kandidy 4. v pořadí, celkově byly izolovány u 17,1 % nemocných.

Od počátku 90. let, v souvislosti s profylaktickým zavedením flukonazolu, dochází postupně k celkovému snížení výskytu kandidémie [11, 12, 13, 14], celkové mortality i mortality na kandidózu. Pokles dokumentuje graf z JIP z období 1989–1999 [15] – graf 1; stejné údaje uvádí i další práce [16].

Pokles je pozorován u nemocných jak po transplantaci kostní dřeně [11, 17, 18–21], tak na některých JIP [22]. Jiná pracoviště sice dokumentují pokles incidence, avšak pokles mortality na kandidózu nepotvrzují [13, 23]. Další práce z období profylaxe flukonazolem dokumentují pokles mortality na kandidózu, ale bez ovlivnění celkové mortality [12, 24], stejné údaje se uvádějí i po transplantaci solidních orgánů – jater [25]. Souhrnný přehled o vývoji mortality na kandidózu recentně prezentoval Pfaller [26]. Trochu překvapivě konstatuje, že za posledních 20 let je mortalita na invazivní kandidózu prakticky stabilní, neměnná, kolem 0,4 úmrtí na 100 000 obyvatel.

**Graf 1.** Pokles mortality na kandidémii v letech 1980–1996

Patrný je vrchol vzestupu mortality v roce 1989 a pak postupný pokles, podle [15].

Zajímavý je vývoj celkové mortality (crude mortality) a mortality na kandidózu (attributable mortality) na jednom pracovišti v intervalu 15 let. Wey [27] na souboru 88 nemocných s kandidémií, ve srovnání se stej-

Tabulka 3. Incidence kandidémie v Evropě a v USA

Země	Incidence/100 000 obyvatel	Incidence/10 000 paciento-dní	Období	Citace
Španělsko	4,3	0,73	2002–2003	[7]
Island	1,4		1980–1984	[32]
	4,9		1995–1999	
Finsko	1,7		1995	[33]
	2,2		1999	
Norsko		0,29	1991	[34]
		0,27	1996	
Francie		0,35 ^A	1995	[35]
		1,16 ^B		
		5,20 ^C		
Španělsko*	32,6**		2002–2003	[37]
USA	6–10			[29, 38, 18]

^Acelkem; ^Bonkologická centra; ^Cuniverzitní nemocnice; *novorozenecká JIP; **incidence na 100 000 narozených dětí.

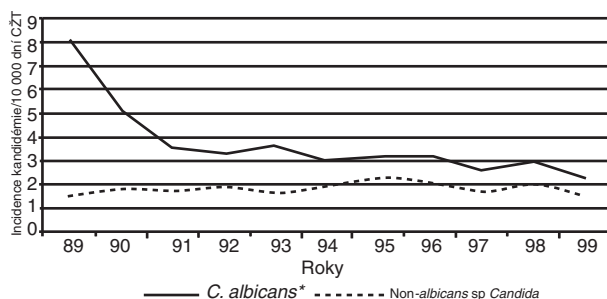
ným počtem kontrol, uvádí v letech 1983–1986 celkovou mortalitu 57% a mortalitu na kandidózu 38%, zatímco o 15 let později, v letech 1997–2001, na téže pracovišti dosáhla v souboru 108 nemocných a stejného počtu kontrol celková mortalita 61 % a mortalita na kandidózu 49 % [13].

I přes mírný pokles zůstává celková incidence kandidémie stále vysoká, zejména u non neutropenických nemocných na JIP [28, 29], s letalitou kolem 40–50 % [7, 13, 9, 23, 30, 31]. Nevýznamné rozdíly ve sledovaných údajích jsou dány charakterem pracoviště a velikostí nemocnice.

Z epidemiologických studií vyplývá, že v různých evropských státech je celková incidence kandidémie obdobná jako v USA. Orientaci při srovnání však ztěžuje různý způsob uvádění epidemiologických dat – v některých centrech je incidence uváděna na 100 000 obyvatel, v jiných centrech na 10 000 paciento-dní (tab. 3).

Změna spektra kandid

V 60.–80. letech 20. století převažovala *Candida albicans* (85–90 % všech případů kandidémie), koncem 80. let v některých centrech USA poklesl záchyt *C. albicans* pod 50 % [11], zatímco v ostatních případech byly izolovány non-*albicans* kandidy. Počátkem 90. let byla sice stále dominantním agens *C. albicans* [39], avšak v dalších letech většinou incidence *C. albicans*

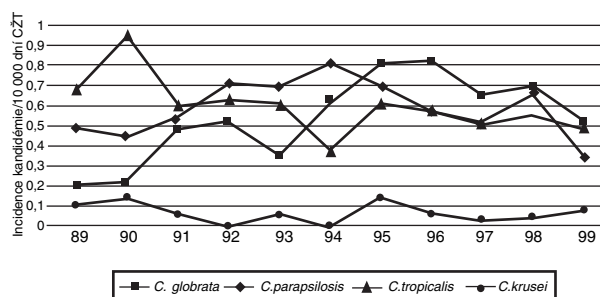


Graf 2. Incidence nozokomiálních hematogenních infekcí způsobených kmeny *C. albicans* a non-*albicans* sp. *Candida* v letech 1989–1999, podle [22]

Zkratky: CŽT – centrální žilní katétr

klesala a v relativně vyšším procentu se objevovaly non-*albicans* kmeny kandid (graf 2), a to jak v Americe (USA, Kanada, Jižní Amerika) [8, 22, 40, 41, 42, 43, 44], tak v Evropě [14, 23, 45, 46]. Jak celkový pokles výskytu kandidémie, tak i změna zastoupení jednotlivých druhů kandid izolovaných z hemokultur souvisí se širokým zavedením flukonazolu [11, 18, 19, 41, 42].

Při analýze 1116 JIP v USA bylo zachyceno celkem 2759 kandidémií [22] se signifikantním poklesem výskytu *C. albicans* (59 %, $p < 0,001$) a vzestupem *Candida glabrata* (12 %, $p = 0,05$) – graf 3. *C. parapsilosis* byla izolována v 11 %, *C. tropicalis* v 10 %, a kandidémie způsobená *C. krusei* byla zjištěna pouze v 1,2 %. Prakticky stejné výsledky s opačným pořadím *C. glabrata* a *C. parapsilosis* uvádí i Pfaller (viz tab. 1) [2], dominantní vzestup *C. glabrata* u neutropenických nemocných s hematologickými malignitami potvrzuje i Bodey [42].

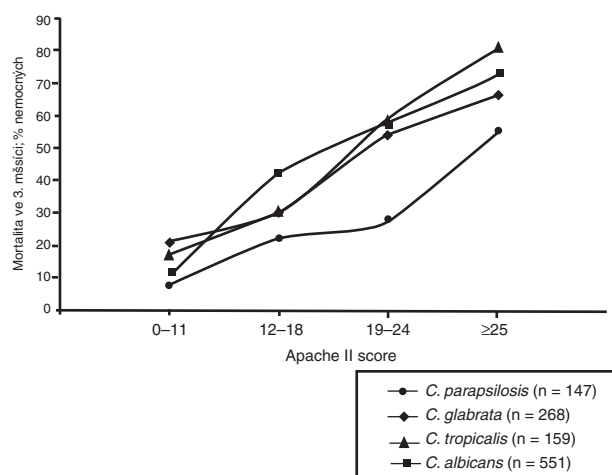


Graf 3. Vývoj zastoupení hlavních druhů kandid v hemokultuře v letech 1989–1999 [podle 22]

Zkratky: CŽT – centrální žilní katétr

Podobné výsledky jako globální studie Tricka [22] a Pfallera [2] přináší i méně rozsáhlá observační prospektivní studie z let 1995–1997 u non-neutropenických dospělých ($n = 1447$) a dětí (< 13 let, $n = 144$) s kandidémií [47]. Ta prokázala jako nejčastější agens kandidémie *C. albicans* u dospělých i dětí (45 % vs 49 %), u dospělých byla jako druhá nejčastější izolována *C. glabrata* (21 %), která byla u dětí naopak významně méně častá (6 %). U dětí převažovala v izolátech *C. parapsilosis* (34 %), ta však byla

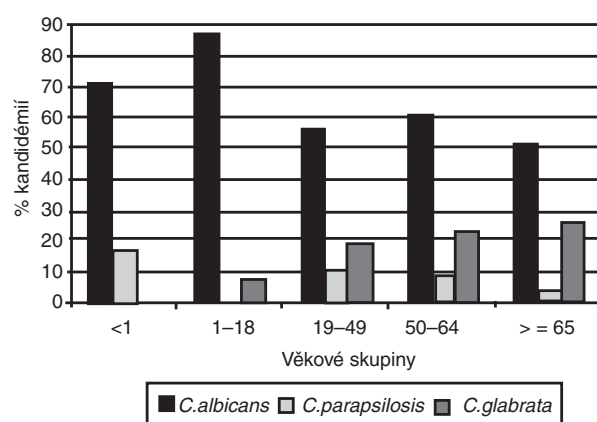
u dospělých zachycena v hemokultuře významně méně (12 %). Jako třetí byla nejčastěji izolována *C. tropicalis*, u dospělých ve 12 % a u dětí v 8 %. V této studii byla vyšší mortalita u dospělých (47 %) než u dětí (29 %). I celkové přežití v intervalu 3 měsíců bylo vyšší u dětí než u dospělých (76 % vs 54 %; $p < 0,001$), mortalita byla ovlivněna závažností celkového stavu podle APACHE II – graf 4.



Graf 4. Mortalita podle APACHE II skóre 3 měsíce po prvním záchytu kandidy v hemokultuře

Pro malý celkový počet nejsou do grafu zavzaty děti. Je patrné, že nejvyšší mortalita je při průkazu *C. albicans* a *C. glabrata* [podle 47].

Rozložení jednotlivých druhů kandid se liší i podle věkové skupiny – na rozdíl od dospělých se u novorozenců prakticky nevyskytuje *C. glabrata*, na dětské JIP převládá *C. parapsilosis* [2, 47, 48] s menším výskytem u starších dětí [37] – graf 5.



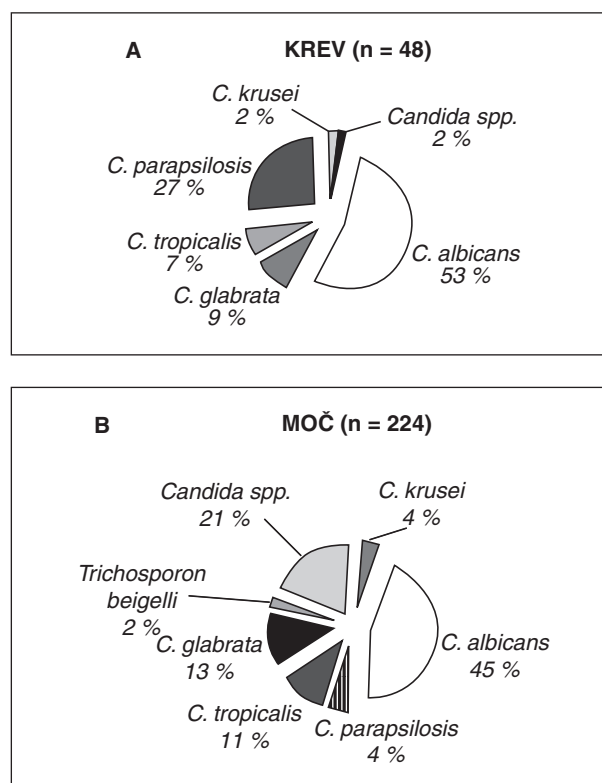
Graf 5. Procentové zastoupení jednotlivých druhů kandid jako zdroje kandidémie

Rozdělení výskytu podle věkových skupin, podle [2].

Údaje z Evropy

Souhrnné údaje zastoupení jednotlivých kmenů kandid v evropských zemích přináší tabulka 4. Ve Švýcarsku situaci dokumentuje Marchetti [49]. Ve výsled-

ku studie z období let 1991–2000 ze 17 univerzitních nemocnic, které reprezentují 79 % všech hospitalizačních lůžek ve Švýcarsku, zachytil 1137 epizod kandidémií. Uvádí záchyt *C. albicans* v 66 %, 15 % *C. glabrata*, *C. tropicalis* 9 % a zjišťuje pokles incidence *C. parapsilosis* na 1 %, se stabilním ojedinělým nálezem *C. krusei* ve 2 %. Retrospektivní analýza 190 izolátů z pěti laboratoří ve Francii v okolí Lyonu [36] potvrdila v letech 1998–2001 sice nejvyšší záchyt *C. albicans*, ale „jen“ ve 49,5 %, dále následuje *C. glabrata* (12,6 %) a *C. parapsilosis* (12,1 %). U hematologických nemocných byla nejčastější *C. krusei* (34 %) a *C. albicans* pouze u 19 %. V 19 španělských nemocnicích prospektivně sledoval incidenci kandidémie a zastoupení jednotlivých kandid Pemán [48]. V souboru 290 kandidémií (80 dětí < 15 let) zachycených v letech 1997–1999 byly u dospělých a dětí nejčastěji zachyceny *C. albicans* (dospělí: 46 %; děti: 36,2 %), *C. parapsilosis* (dospělí: 21,9 %; děti: 50 %), *C. tropicalis* (dospělí: 12,8 %; děti: 3,75 %) a *C. glabrata* (dospělí: 10,1 %; děti: 5 %). Mortalita do 30. dne dosáhla 40,6 % a nejčastěji byla spojena s *C. krusei* (60 %). Podobně Almirante [7] potvrzuje výskyt *C. albicans* pod 50 %, na rozdíl od ostatních uvádí vyšší záchyt *C. parapsilosis* a naopak nízký výskyt *C. glabrata*. V závěru studie konstatuje, že výskyt jednotlivých kmenů kandid je v Evropě prakticky stejný. Bedini [23] dokumentuje pokles incidence *C. albicans* v souvislosti s profylaxí flukonazolem: udává 48,6% incidenci *C. albicans* zachycenou u nemocných bez profylaxe a 16,7% s profylaxí. Podobný pokles inci-



Graf 6 A, B. Zastoupení jednotlivých druhů kandid v hemokultuře (n = 48) a v moči (n = 224), podle [55]

Tabulka 4. Zastoupení jednotlivých kmenů kandid v hemokultuře (souhrnné údaje z evropských studií)

Citace	Období	Počet izolátů	Procento z celkového počtu Evropa					
			<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>Candida</i> spp.
Viscoli 1999 [50]	1992–1994	249♦	49	10	11	11	9	10
Asmundsdottir 2002 [32]	1980–1999	177	64	12,4	9,6	5,6	1	3,4
Sandven 1998 [34]	1991–1996	576	66	12,5	7,6	6,4	1,9	0,5
Marchetti 2004 [49]	1991–2000	1137	66	15	1	9	1	
Luzzati 2000 [46]	1992–1997	189	54	7	23	5	ND	5
Sendid 2006 [14]	1993–2003	430	61,5		14,7	9	4	
Viudes 2002 [51]	1995–1997	148*	**	**	**	**	**	
			45,9/50	5,9/2,2	30,4/39,1	7,8/2,2	ND	
Poikonen 2003 [33]	1995–1999	479	70	9	5	3	8	3
Weinberger 2005 [4]	1995–2000	272	55	10	16	16	2	
Pemán 2005 [48]	1997–1999	290	56	15	15	10	0	
Kibbler 2003 [52]	1997–1999	184	64,7	16,2	7,4	4,4	2,9	
Martin 2005 [36]	1998–2001	198	49,5	12,6	12,1	10,1	10,6	
Bedini 2006 [23]	2000–2003	86	40,4	12,8	22,3	16		
Almirante 2005 [7]	2002–2003	345	51	8	23	10	4	3
Cuenca-Estrella 2005 [53]	2002–2003	351	51	9	23	10	4	
Arendrup 2005 [54]	2003–2004	303	63	20	4	4	3	4
Česká republika								
Buchta 1998 [55]	1995–1996	48	53	9	27	7	2	
Hamal 2003 [56]	2000–2002	1045/ 476***	46,8	5,5	19,7	15,7	4,8	
Hamal 2007 [57]	2000–2006	2378/ 1141***	50	7,6	15	13	4,6	

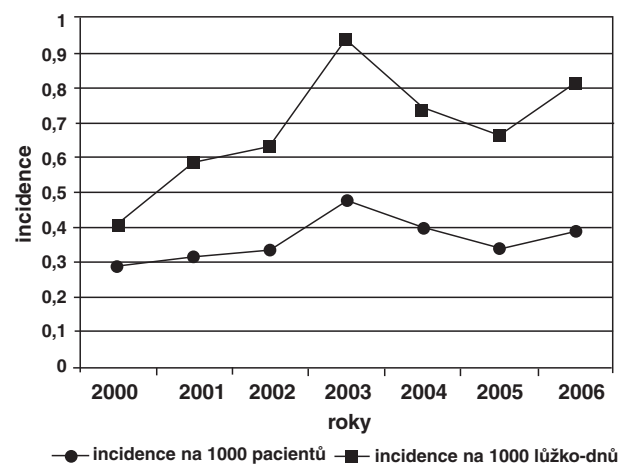
♦90/249 = solidní nádory, 159/249 = hematologické malignity; *z toho 46 dětí, z nichž bylo 8 novorozenců; **dospělí/děti; ***počet pozitivních hemokultur/počet vyšetřených nemocných

dence při profylaxi flukonazolem zjistil u *C. parapsilosis* z 25,7 % na 12,5 %, ale naopak vzestup zachytu *C. tropicalis* z 12,9 % na 25 % a *C. glabrata* z 8,6 % na 25 %. Mortalita ve sledovaném souboru 30. den dosáhla 38,2 %, nejvyšší byla u hematologických nemocných (71,4 %) a u nemocných po transplantaci orgánů (50 %). S úmrtím byly nejčastěji spojeny infekce způsobené *C. tropicalis* a *C. glabrata*. Podobně nejvyšší mortalitu uvádí Ben-Abraham při infekci *C. glabrata* [31]. Sendid [14] udává za desetileté období (1993–2003) neměnnou incidenci *C. albicans* a *C. glabrata*, avšak s nárůstem *C. glabrata* v dílčím období 1995–2000.

V České republice výskyt jednotlivých kmenů kandid v šesti velkých nemocnicích za půlroční období na přelomu roku 1995–1996 zmapoval Buchta [55] – graf 6 A, B.

Později se výskytem kandid zabýval Hamal [56], který za období 2000–2002 analyzoval nálezy z hemokultur z devíti velkých nemocnic. Od 476 nemocných získal 1045 pozitivních hemokultur, ve kterých byla nejčastěji zastoupena *C. albicans* (46,8 %), dále *C. parapsilosis* (19,7 %), *C. tropicalis* (15,8 %), *C. glabrata* (5,5 %) a *C. krusei* (4,8 %). Aktualizovaná data, zahrnující roky 2000–2006, již obsahují 2378 pozitivních hemokultur získaných od 1141 nemocných [57]. Za sledované sedmileté období je patrný mírný vzestup počtu kandidémií i vyšší počet vyšetřených nemocných (graf 7). V roce 2000 bylo celkem 188 pozitivních hemokultur od 118 nemocných, v roce 2001

byl poměr: počet hemokultur/počet nemocných 288/128; v roce 2002: 310/144; v roce 2003: 472/ 218; v roce 2004: 366/194; v roce 2005: 335/164 a v roce 2006 bylo získáno 419 pozitivních vzorků od 189 nemocných. Zda jde skutečně o reálný vzestup, nebo jsou uvedena data projevem vyšší vzdělanosti lékařů indikujících správná vyšetření u rizikových nemocných, je téma k diskusi. Průměrný výskyt jednotlivých druhů kandid – viz tab. 4. Autoři zdůrazňují signifikantní vzestup *C. glabrata* z 1,7 % v roce 2000 na 10,1 % v roce 2006.



Graf 7. Celková incidence kandidémie ve sledovaných nemocnicích v letech 2000–2006 (podle [57], s laskavým svolením)

Tabulka 5. Druhy kandid v hemokultuře nemocných na JIP (podle [58])

Období	1992–1998	1993–1995	1991–1998	1991–1992	1993–1995	1990–2002	1983–2002	1989–1999
Typ JIP	S, M, C, B	S	N	M, S	P	S	M, S	Všechny typy JIP
Počet kmenů	57	42	58	47	35	73	28	2759
<i>C. albicans</i>	72	48	71	60	63	44	54	59
<i>C. glabrata</i>	26	24	15	2	6	30	3	12
<i>C. parapsilosis</i>	2	7	8	17	29	8	29	11
<i>C. tropicalis</i>	–	19	–	8	–	7	3	10
<i>C. krusei</i>	–	–	–	2	–	6	–	1,2
Různé	–	2	6	11	2	6	11	7

JIP: Jednotka intenzivní péče, S-chirurgická, M-interní; C-kardiochirurgická; B-popáleniny

Z velkých epidemiologických přehledů [7] tak vyplývá, že *Candida albicans* je stále nejčastějším agens kandidémie [2], z non-*albicans* kandid jsou nejčastěji v hemokultuře zachyceny kmeny – v USA *C. glabrata* [22], v Evropě a Kanadě *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* [49, 44].

Data několika epidemiologických sledování, ukazující vývoj jednotlivých kmenů kandid izolovaných od nemocných na jednotkách intenzivní péče v období posledních dvou desetiletích, zpracoval Montravers [58] a údaje shrnuje tabulka 5.

Kdy myslet na kandidózu?

Klinické projevy invazivní kandidové infekce jsou nespecifické, různorodé, liší se podle orgánové lokalizace infekce. Závažným problémem jsou infekce systémové (orgánové, invazivní), s postižením parenchymatózních orgánů. Akutní diseminovaná kandidóza (dříve: hepatolienální kandidóza) na sebe upozorní vedle horečky (86 % nemocných), ikteru (29 %), nevolnosti a zvracení (25 %), průjmu (32 %), také bolestmi břicha (54 %), narůstající hepatosplenomegalií a vzestupem obstrukčních jaterních enzymů, zejména 3–5násobným zvýšením ALP (86 %) a GMT (50 %), a hepatocelulárních enzymů (50 %) [59]. Kandidóza ledvin se klinicky neliší od bakteriální nefritidy, vzácná je pneumonie. Nejčastější však bývá postižení sliznic

zažívacího ústrojí, infekce z původně lokalizované (slizniční) formy často proniká do hlubších struktur tkáně, a stává se tak zdrojem invazivní formy.

Rizikové faktory vzniku invazivní kandidózy a kandidémie

Vzhledem k tomu, že klinické projevy invazivní kandidózy nejsou patognomonické a nelze je odlišit od infekce bakteriální, je nutné na tuto infekci myslet, a to zejména u imunologicky oslabených nemocných. Změna komenzální saprofytyující kandidy v oportunní patogen je dána podmínkami, které umožní přemnožení kandid a uplatnění jejich virulence, to vše za předpokladu oslabení obranných mechanismů hostitele. Tyto podmínky – rizikové faktory – jsou shrnuty v tabulce 6.

Závěr

Epidemiologické studie jsou významnou součástí poznání reálné incidence invazivní kandidózy a kandidémie, a to i s vědomím, že určité procento stále uniká detekci, neboť nejsou vždy prováděna screeningová kultivační a další vyšetření. Z tabulky 4, která mapuje situaci v Evropě, je patrná stále dominantní role *C. albicans*. Při kolísajícím výskytu v jednotlivých státech se incidence pohybuje mezi

Tabulka 6. Rizikové faktory vzniku invazivní kandidózy a kandidémie (podle [8, 60])

Základní stav pacienta	Léčebné a diagnostické výkony
Neutropenie*	dlouhodobě zavedený centrální žilní katétr*
Novorozenci	transplantace kostní dřeně
Kolonizace (více než 2 ložiska)*	transplantace orgánů (játra)
Špatně kompenzovaný diabetes mellitus	protinádorová chemoterapie – cytostatika
Popáleniny	celková parenterální výživa
Malnutrice	ATB dlouhodobě (kombinace tří ATB)*
Délka hospitalizace (více než 20 dní)	léčba kortikosteroidy
Pobyt na JIP (více než 3 dny)	léčba imunosupresiv
APACHE II skóre více než 15	opakované krevní převody
Ventilátor (... intubace)	močový katétr (více než 7 dní)
	hemodialýza*
	operace střev
	porušená celistvost kůže a sliznic

Vysvětlivky: *nezávislé rizikové faktory, potvrzené regresní analýzou

40–70 %. Není zcela jasná geografická prevalence jednotlivých druhů kandid (sever-jih), kterou by bylo možné očekávat vzhledem k rozdílnému podnebí. Při hlubší analýze jednotlivých studií je však rozdíl výskytu kandid patrný podle charakteru pracoviště – hematologie vs nemocni na JIP, tj. neutropeničtí nemocní vs nemocní bez neutropenie, avšak s jinými rizikovým i faktory.

Základní cílem této práce je připomenout závažné riziko invazivních mykóz, v tomto případě je uveden přehled incidence invazivní kandidózy. Při podhodnocení závažnosti problému invazivních mykóz na konkrétních pracovištích může dojít k přehlédnutí této infekce, zejména pro relativně nízkou incidenci ve srovnání s infekcemi bakteriálními. Sekční nález invazivní mykózy pak může být nemilým překvapením. Na tyto infekce je proto nutné myslet.

Literatura

1. Nucci, M., Anaissie, E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, p. 1959–1967.
2. Pfaller, M. A., Diekema, D. J. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, 40, p. 3551–3557.
3. Beck-Sagué, C., Jarvis, W. R. Secular Trends in the Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections in the United States, 1980–1990. National Infections Surveillance system. *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, p. 1247–1251.
4. Weinberger, M., Sacks, T., Sulkes, J., Shapiro, M., Polacheck, I. Increasing fungal isolation from clinical specimens: experience in a university hospital over a decade. *J. Hosp. Infect.*, 1997, 35, 3, p. 185–195.
5. Banerjee, S. N., Emori, T. G., Culver, D. H. et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980–1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am. J. Med.*, 1991, 16, 91, 3B, p. 86S–89S.
6. Pfaller, M., Wenzel, R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 90's. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 11, 4, p. 287–291.
7. Almirante, B., Rodriguez, D., Park, B. J. et al. 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, 4, p. 1829–1835.
8. Pfaller, M. A., Jones, R. N., Messer, S. A., Edmond, M. B., Wenzel, R. P. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 30, p. 121–129.
9. Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, p. 309–317.
10. Spencer, R. C. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, 15, 4, p. 281–285.
11. Abi-Said, D., Anaissie, E., Uzun, O. et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, p. 1122–1128.
12. Goodman, J. L., Winston, D. J., Greenfield, R. A. et al. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 13, p. 845–851.
13. Gudlaugsson, O., Gillespie, S., Lee, K. et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, p. 1172–1177.
14. Sendid, B., Cotteau, A., François, F. et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect. Dis.*, 2006, 6, p. 80–89.
15. Hobson, R. P. The global epidemiology of invasive *Candida* infections—is the tide turning? *J. Hosp. Infect.*, 2003, 55, 3, p. 159–168.
16. McNeil, M. M., Nash, S. L., Hajjeh, R. A. et al. Trends in Mortality Due to Invasive Mycotic Diseases in the United States, 1980–1997. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, p. 641–647.
17. Slavin, M. A., Osborne, B., Adams, R. et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 6, p. 1545–1552.
18. Marr, K. A., Seidel, K., White, T. C., Bowden, R. A. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the administration of prophylactic fluconazole. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, p. 309–316.
19. Marr, K. A., Seidel, K., Slavin, M. A. et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*, 2000, 96, 6, p. 2055–2061.
20. Marr, K. A. Invasive Candida Infections: The Changing Epidemiology. *Oncology (Williston Park)*, 2004, 18, 14 (Suppl. 13), p. 9–14.
21. Pagano, L., Caiara, M., Nosari, A. et al. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B-2004 Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 45, p. 1161–1170.
22. Trick, W. E., Fridkin, S. K., Edwards, J. R. et al. and 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, p. 627–630.
23. Bedini, A., Venturelli, C., Mussini, C. et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2006, 12, 1, p. 75–80.
24. Rotstein, C., Bow, E. J., Lavardiére, M. et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, 2, p. 331–340.
25. Winston, D. J., Pakrasi, A., Busuttill, R. W. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 16, 131, 10, p. 729–737.
26. Pfaller, M. A., Diekema, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2007, 20, 1, p. 133–163.
27. Wey, S. B., Mori, M., Pfaller, M. A. et al. Hospital-acquired candidemia. *Arch. Intern. Med.*, 1988, 148, p. 2642–2645.
28. Diekema, D. J., Messer, S. A., Brueggemann, A. B. et al. Epidemiology of Candidemia: 3-Year Results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Study. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, 40, 4, p. 1298–1302.
29. Hajjeh, R. A., Sofair, A. N., Harrison, L. H. et al. 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, 4, p. 1519–1527.
30. Weinberger, M., Leibovici, L., Perez, S. et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-*albicans Candida* species and predictors of mortality. *J. Hosp. Infect.*, 2005, 61, 2, p. 146–154.

31. **Ben-Abraham, R., Keller, N., Teodorovitch, N. et al.** Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *J. Infect.*, 2004, 49, 4, p. 317–323.
32. **Asmundsdottir, L. R., Erlendsdottir, H., Gottfredsson, M.** Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, 40, p. 3489–3492.
33. **Poikonen, E., Lyytikäinen, O., Anttila, V. J., Ruutu, P.** Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, 9, 8, p. 985–990.
34. **Sandven, P. L., Bevanger, A., Digranes, P. et al.** Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 12, p. 3455–3459.
35. **Richet, H., Roux, P., Des Champs, C. et al. and French Candidemia Study Group** Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, 8, p. 405–412.
36. **Martin, D., Persat, F., Piens, M. A., Picot, S.** *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998–2001. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 24, p. 329–333.
37. **Rodriguez, D., Almirante, B., Park, B. et al.** Candidemia in Neonatal Intensive Care Units: Barcelona. *Spain Pediatric Inf. Disease J.*, 2006, 25, 3, p. 224–229.
38. **Kao, A. S., Brandt, M. E., Pruitt, W. R. et al.** The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, p. 1164–1170.
39. **Yamamura, D. L., Rotstein, C., Nicolle, L. E., Ioannou, S.** Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992–1994. *Can. Med. Assoc. J.*, 1999, 23, 160, 4, p. 493–499.
40. **Pfaller, M. A., Jones, R. N., Doern, G. V. et al.** International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 7, p. 1886–1889.
41. **Pretti, N., Malani, Suzanne F., Bradley, Rhonda S., Little, Carol A., Kauffman** Trends in species causing fungaemia in a tertiary care medical centre over 12 years. *Mycoses*, 2001, 44, 11–12, p. 446–449.
42. **Bodey, G. P., Mardani, M., Hanna, H. et al.** The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am. J. Med.*, 2002, 112, 5, p. 380–385.
43. **Antoniadou, A., Torres, H. A., Lewis, R. P. et al.** Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* (Baltimore), 2003, 82, 5, p. 309–321.
44. **Pfaller, M. A., Jones, R. N., Doern, G. V. et al.** Bloodstream Infections Due to *Candida* Species: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, 1997–1998. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, 44, 3, p. 747–751.
45. **Pfaller, M. A., Jones, R. N., Doern, G. V. et al.** International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, 35, 1, p. 19–25.
46. **Luzzati, R., Amalfitano, G., Lazzarini, L. et al.** Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, 19, 8, p. 602–607.
47. **Pappas, P. G., Rex, J. H., Lee, J. et al.** A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, p. 634–643.
48. **Pemán, J., Cantón, E., Gobernado, M. and the Spanish ECMM Working Group on Candidaemia** *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 24, p. 23–30.
49. **Marchetti, O., Bille, J., Fluckiger, U. et al.** Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 38, p. 311–320.
50. **Viscoli, C., Girmenia, C., Marinus, A. 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, p. 1071–1079.
51. **Viudes, A., Peman, J., Canton, E. et al.** Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002, 21, p. 767–774.
52. **Kibbler, C. C., Seaton, S., Barnes, R. A. et al.** Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J. Hosp. Infect.*, 2003, 54, 1, p. 18–24.
53. **Cuenca-Estrella, M., Rodriguez, D., Almirante, B. et al.** *In vitro* susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002–2003. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55, 2, p. 194–199.
54. **Arendrup, M. C., Fuursted, K., Gahrn-Hansen, B. et al.** Seminal Surveillance of Fungemia in Denmark: Notably High Rates of Fungemia and Numbers of Isolates with Reduced Azole Susceptibility. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, 43, 9, p. 4434–4440.
55. **Buchta, V., Kolář, M., Bergerová, T. et al.** Výskyt potenciálně patogenních kvasinek v krvi a moči pacientů ve velkých nemocnicích v České republice. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 1998, 4, p. 10–17.
56. **Hamal, P., Dobiášová, S., Kocmanová, I.** Candidemia in large Czech hospitals, 2000–2002: an epidemiological study. *15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology*, San Antonio, 2003, p. 463.
57. **Hamal, P., Kocmanová, I., Jedličková, A. et al.** Epidemiological analysis of candidemia in Czech tertiary care hospitals in 2000–2006. *J. Chemother.*, 2007, 19, (Suppl. 3), p. S61–S62.
58. **Montravers, P., Jabbour, K.** Clinical consequences of resistant *Candida* infections in intensive care. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2006, 27, 1, p. 1–6.
59. **Pagano, L., Mele, L., Fianchi, L. et al.** Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*, 2002, 87, p. 535–541.
60. **Vincent, J. L., Anaissie, E., Bruining, H. et al.** Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.*, 1998, 24, p. 206–216.

Došlo 7. 1. 2008.
Přijato 13. 1. 2008.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jan Haber, CSc.
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: janhaber@quick.cz