

KLINIKINIAI TYRIMAI

Kandidemija intensyviosios terapijos skyriuje

Dalia Adukauskienė, Aida Kinderytė¹, Asta Dambrauskienė², Astra Vitkauskienė²
 Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika, ¹Kauno medicinos universitetas,
²Kauno medicinos universiteto Mikrobiologijos laboratorija

Raktažodžiai: kandidemija, rizikos veiksniai, letali baigtis.

Santrauka. Kandidemijų daugėja, nes sunkūs ligoniai išgyvena ilgiau, paplito antimikrobinių vaistų vartojimas, vis daugiau atliekama invazinių procedūrų ir manipuliacijų. Kandidemijos diagnostika išlieka sunki, o šios būklės gydymo kaštai ir su ja susijęs mirštamumas didėja.

Darbo tikslas. Įvertinti kandidemijos sukėlėjus ir rizikos veiksnius bei jų įtaką ligos baigčiai.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Retrospektyviai ištirti duomenys 41 paciento, gydyto Kauno medicinos universiteto klinikų intensyviosios terapijos skyriuose 2004–2007 m., kuriems kraujo pasėlyje nustatytas *Candida spp.* grybų augimas.

Rezultatai. *Candida albicans* (*C. albicans*) kandidemiją sukėlė 48,8 proc. ($n=20$) pacientų, o *Candida ne-albicans* (*C. ne-albicans*) – 51,2 proc. ($n=21$). Dažniausias kandidemijų sukėlėjas 2004 m. buvo *C. albicans*, sudaręs 83,3 proc. ($n=5$) atvejų. 2005, 2006 ir 2007 m. dažniausi kandidemijų sukėlėjai buvo jau *C. ne-albicans* rūšių ir kasmet jų buvo atitinkamai – 63,6 proc. ($n=7$), 57,1 proc. ($n=4$), 52,9 proc. ($n=9$). Lyginant 2004 su 2005 m., 2006 ir 2007 m. *C. albicans* statistiškai reikšmingai sumažėjo, *C. ne-albicans* – padaugėjo ($p<0,05$). Daugiau kaip 65 proc. ($n=34$) tirtųjų sirgo sunkia liga ($p<0,05$). Nuo kandidemijos mirė 58,5 proc. sirgusiųjų. Mirusiųjų grupėje dirbtinė plaučių ventiliacija taikyta 76,9 proc. ($n=20$), šlapimo pūslės kateterizacija – 73,1 proc. ($n=19$) pacientų, o išgyvenusiųjų grupėje atitinkamai – 23,1 proc. ($n=6$) ir 26,9 proc. ($n=7$) ($p<0,05$).

Išvados. Per ketverius metus intensyviosios terapijos skyriuose padaugėjo kandidemijų, kai *Candida ne-albicans* sukėlė daugiau kaip pusę visų atvejų, sergančiųjų šia infekcija didesnis mirštamumas nei sergančiųjų *Candida albicans* kandidemija. Todėl empiriniam sepsinių būklių gydymui intensyviosios terapijos skyriuje, įtarus invazinę grybinę infekciją, iki kandidemijos sukėlėjo nustatymo turėtų būti skiriamas ne azolų klasės priešgrybinis vaistas. Sunki pagrindinė liga yra kandidemijos rizikos veiksnys. Sergant onkologine liga, yra didelė *C. ne-albicans* kandidemijos rizika. Dirbtinė plaučių ventiliacija ir šlapimo pūslės kateteris kandidemijos atveju didina letalios baigties riziką.

Įvadas

Dėl didelės medicininių technologijų pažangos didėja pacientų išgyvenamumo galimybės nuo sunkių ligų, tačiau jie tapo labiau pažeidžiami kitų ligų. Dar visai neseniai *Candida spp.* grybai buvo laikomi kontaminantais arba „normalios floros“ atstovais, o šiaandien jie pripažįstami kaip potencialiai agresyvūs ir plačiai paplitę patogenai, galintys sukelti gyvybei pavojingas infekcijas, sepsinį šoką ir dauginės organų disfunkcijos sindromą (1–6).

Kandidemija – tai mielinių *Candida* rūšių grybų nustatymas kraujyje. Daugelyje pasaulio šalių kandi-

demijos yra ketvirtoje vietoje tarp visų kraujo infekcijų sukėlėjų ir tai yra 10 atvejų/100 000 gyventojų. Per pastaruosius du dešimtmečius pasaulyje kandidemijų padaugėjo beveik penkis kartus. Intensyviosios terapijos skyriuose (ITS) kandidemija paplitusi dešimt kartų labiau nei bet kurio kito profilio ligonių skyriuose. Manoma, jog tai susiję su: 1) didėjančiu invazinių procedūrų skaičiumi, dėl to grybai lengviau patenka į sterilius audinius; 2) paplitusiu antimikrobinių vaistų vartojimu, todėl mažėja mikrobu poveikis grybų populiacijai ir pažeidžiama jų tarpusavio pusiausvyra; 3) su didėjančiu pacientų išgyvenamumu

net ir sunkių ligų atvejais, kai jie vyresni, labiau ligoti, blogesnės imuninės būklės, t. y. grybinei infekcijai susidaro palankesnės sąlygos. Nors *Candida spp.* grybai sukelia tik 8–15 proc. visų kraujo infekcijų, ji susijusi su didžiausiu mirštamumu ir dideliais kaštais. JAV studijų duomenimis, su kandidemijomis susijęs mirštamumas siekia iki 70 proc., o vienas invazinės kandidazės epizodas gali kainuoti iki 40 000 dolerių (1–3, 7–9).

Grybinių kraujo infekcijų ne tik daugėja, bet ryškėja ir pokyčiai tarp *Candida* genties sukėlėjų rūšių. Pasaulyje iki šiol *Candida albicans* (*C. albicans*) sukėlė apie du trečdalius visų kandidemijų, tačiau pastaraisiais metais išsivyravo grybinės infekcijos, sukeltos *Candida* genties, bet ne *albicans* (*C. ne-albicans*) rūšies sukėlėjų (1, 3, 7–10).

Šio tyrimo tikslas – įvertinti kandidemijos sukėlėjus ir rizikos veiksnius bei jų įtaką ligos baigčiai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Retrospektyviai ištirti duomenys 41 paciento, gydyto Kauno medicinos universiteto klinikų ITS 2004 01 01 – 2008 01 01, kuriems kraujo pasėlyje nustatytas *Candida spp.* grybų augimas. Pacientai suskirstyti pagal sukėlėjus, kuriems buvo išskirta *C. albicans* ir *C. ne-albicans*, ir pagal ligos baigtį (mirę bei išgyvenę). Analizavome sąryšį tarp sukėlėjo, ligos baigties ir amžiaus, lyties, pagrindinės ligos, centrinės venos kateterio (CVK), dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) ir šlapimo pūslės kateterio (ŠPK) naudojimo.

Kraujo buvo sėjama į BACTEC aerobines ir anaerobines terpes, kraujas inkubuotas „Bactec 9240“ automatiniam termostate. Prasidėjus augimui, iš terpės padaryti du tepinėliai – natyvinis ir dažytas Gramo būdu. Tepinėlyje radus mielinių ląstelių ar pseudohifų, iš Bactec terpės išsėta ant 5 proc. kraujo (BBL) ir Saburo agarą (angl. *Sabouraud dextrose agar*, BBL). Pasėliai inkubuoti 35°C temperatūroje. Grybų kolonijos, išaugusios ant 5 proc. kraujo ar Saburo agarą, identifikavimui išsėtos ant chromogeninės terpės (*CHROMagar Candida BBL*), kurios sudėtyje yra substratų, susijungusių su dažais. CHROM agaras inkubuotas 35°C temperatūroje 24–48 valandas. Pagal kolonijų, išaugusių ant CHROM agarą, spalvą nustatytos *C. albicans*, *C. krusei* ir *C. tropicalis* rūšys. Kitos mielinių grybų rūšys nustatytos naudojant API 20C AUX (bioMerieux, Prancūzija) identifikacinę sistemą. Šis tyrimas pagrįstas mielinių grybų biocheminio ir fermentinio aktyvumo nustatymu. Tyrimo specifiškumas – 98 proc.

Duomenys apdoroti statistiniu duomenų paketu „SPSS 10“. Kiekybinių požymių vidurkiai lyginti

taikant *t* kriterijų. Kokybinių požymių tarpusavio priklausomumo hipotezės tikrintos taikant chi kvadrato (χ^2) kriterijų. Rizika apskaičiuota neparametrinių matavimų metodu. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

41 pacientui, sirgusiam kandidemija, *C. albicans* sukėlėjai nustatyti 48,8 proc. (n=20), o *C. ne-albicans* – 51,2 proc. (n=21): *C. parapsilosis* 26,3 proc. (n=11), *C. glabrata* 10,5 proc. (n=4), *C. tropicalis* 8,7 proc. (n=3), *C. kefyr* 8,7 proc. (n=3) atvejų (1 pav.). 2004 m. kandidemijas dažniausiai sukėlė *C. albicans* – 83,3 proc. (n=5) atvejų. 2005, 2006 ir 2007 m. dažniausi kandidemijų sukėlėjai jau buvo *C. ne-albicans* rūšių ir sudarė kasmet atitinkamai – 63,6 proc. (n=7), 57,1 proc. (n=4) ir 52,9 proc. (n=9) atvejo. Lyginant 2004 su 2005 m., 2006 ir 2007 m., *C. albicans* statistiškai reikšmingai sumažėjo, o *C. ne-albicans* – padaugėjo ($p < 0,05$) (2 pav.). 2004 m. *C. ne-albicans* kandidemijas sukėlė tik *C. parapsilosis*, o 2005, 2006 ir 2007 m. šis sukėlėjas nors dar vyravo, tačiau nereikšmingai. Pacientams, sergantiems onkologine liga, *C. ne-albicans* grupės sukėlėjai sudarė 70 proc. (n=7), o *C. albicans* – 30 proc. (n=3) ($p > 0,05$).

Pacientų amžiaus vidurkis – 52,3±22,6 metų. *C. albicans* grupėje tiriamųjų amžiaus vidurkis – 51,7±26,1 m., *C. ne-albicans* – 52,8±19,5 metų ($p > 0,05$).

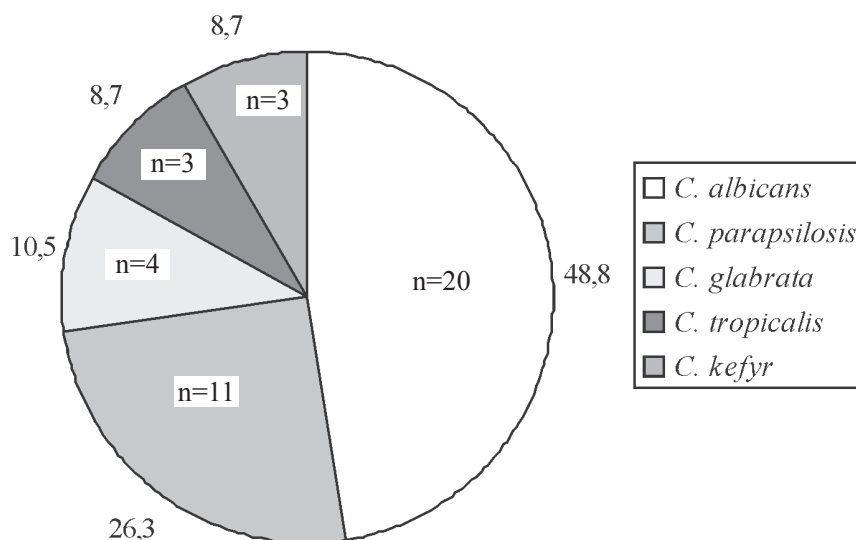
C. albicans kandidemijas sukėlė 50 proc. (n=10) vyrų ir 50 proc. (n=10) moterų, *C. ne-albicans* grupėje atitinkamai – 66,7 proc. (n=14) ir 33,3 proc. (n=7). Nors *C. ne-albicans* grupėje dominavo vyrai, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p > 0,05$).

Daugiau kaip 65 proc. (n=34) tirtųjų pacientų sirgo sunkia pagrindine liga: onkologinė liga, chirurginė intervencija, trauma, nudegimas ($p < 0,05$).

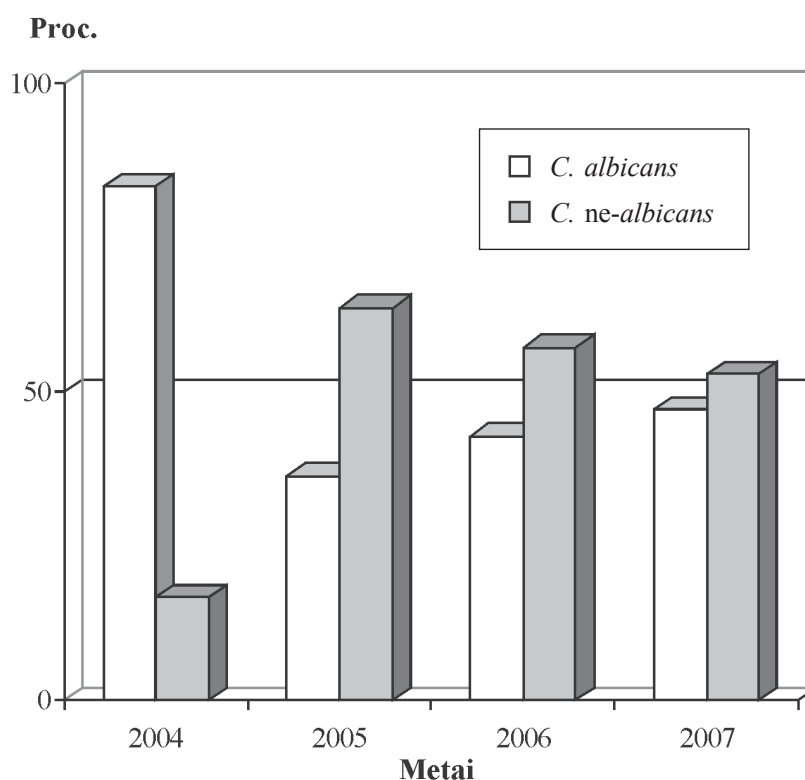
CVK buvo naudojamas 75,6 proc. (n=31) pacientų, DPV taikyta 63,4 proc. (n=26), ŠPK – 63,4 proc. (n=26) tirtųjų. Sukėlėjai šiose grupėse reikšmingai nesiskyrė: pacientams, kuriems naudotas CVK, kandidemijas 48,4 proc. (n=15) atvejo sukėlė *C. albicans* ir 51,6 proc. (n=16) *C. ne-albicans*, kuriems buvo taikyta DPV ir ŠPK atitinkamai – 50 proc. (n=13) ir 50 proc. (n=13) bei 53,8 proc. (n=14) ir 46,2 proc. (n=12) atvejų ($p > 0,05$).

Visi pacientai kandidemijos nustatymo metu buvo gydomi antibakteriniais vaistais, vidutinė gydymo trukmė – 18,1 dienos.

Mirė 58,5 proc. pacientų, kuriems nustatyta kandidemija: *C. albicans* grupėje mirė 50 proc. (n=10), *C. ne-albicans* – 66,7 proc. (n=14) ($p > 0,05$). *C. ne-*



1 pav. Kandidemijos sukėlėjai 2004 01 01–2008 01 01 Kauno medicinos universiteto klinikų intensyviosios terapijos skyriuose (proc.)



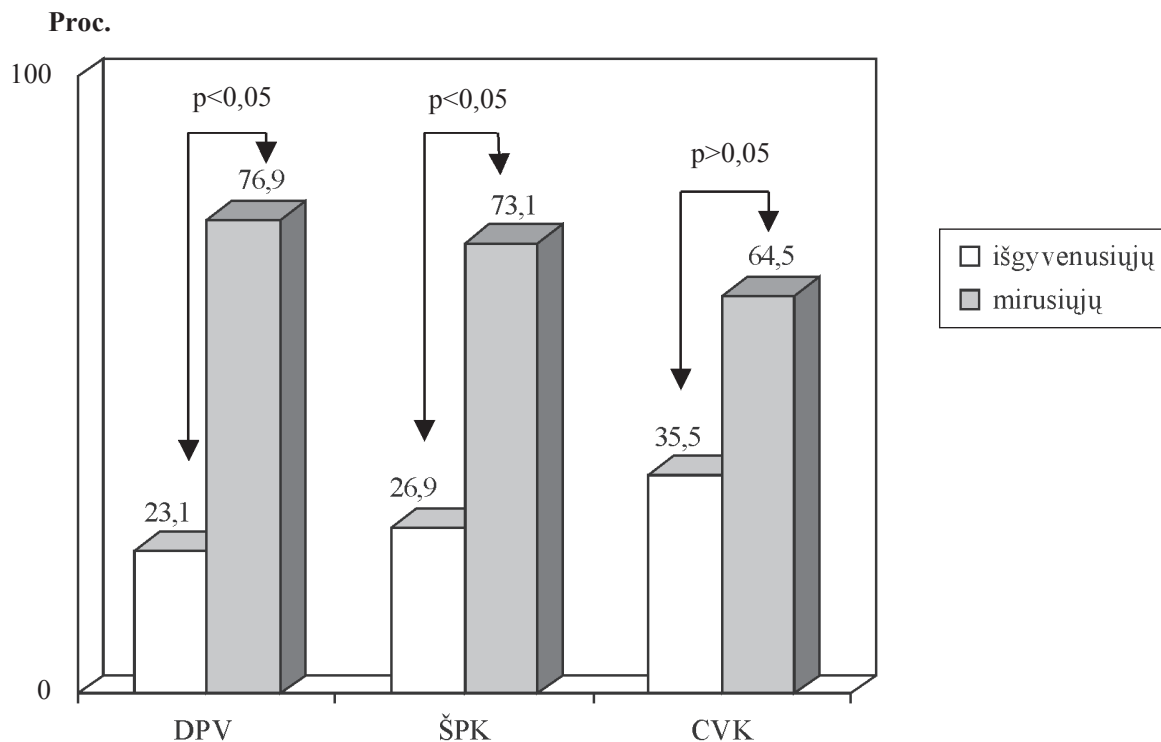
2 pav. Kandidemijos sukėlėjų kitimas 2004 m., lyginant su 2005, 2006 ir 2007 m. ($p < 0,05$)

albicans sukelta kandidemija letalios baigties riziką didino 1,3 karto lyginant su *C. albicans* (95 proc. PI).

Amžiaus vidurkis mirusiųjų grupėje buvo $55,4 \pm 21,5$ metų, išgyvenusiųjų – $47,9 \pm 24,2$ metų ($p > 0,05$). Amžius nereikšmingas baigčiai ir skirtingų sukėlėjų grupėse: *C. albicans* grupėje mirusiųjų amžiaus vidurkis buvo $69,8 \pm 18,3$ metų, išgyvenusių grupėje –

$38,6 \pm 26,7$ metų ($p > 0,05$), *C. ne-albicans* grupėje atitinkamai – $48,5 \pm 21,5$ metų ir $57,1 \pm 14,6$ metų ($p > 0,05$). Mirė 58,3 proc. ($n=14$) vyrų ir 41,7 proc. ($n=10$) moterų ($p > 0,05$).

DPV ir ŠPK buvo reikšmingi letalios baigties rizikos veiksniai. Mirusiųjų grupėje DPV taikyta 76,9 proc. ($n=20$), ŠPK – 73,1 proc. ($n=19$) pacientų, o



3 pav. Manipuliacijų ir invazinių procedūrų įtaka sergančiųjų kandidemija išgyvenamumui

DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, ŠPK – šlapimo pūslės kateteris, CVK – centrinės venos kateteris.

išgyvenusiųjų grupėje atitinkamai – 23,1 proc. (n=6) ir 26,9 proc. (n=7) ($p < 0,05$) (3 pav.). DPV taikymas letalios baigties riziką didino 2,8 karto, o šlapimo pūslės kateterizacija – 2,2 karto. Nors CVK naudotas 64,5 proc. (n=20) mirusių pacientų, o išgyvenusiųjų grupėje – tik 35,5 proc. (n=11), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p > 0,05$).

Rezultatų aptarimas

Šio tyrimo duomenys panašūs į aprašomus literatūroje. Nustatėmė, jog kandidemijas dažniau nei pusę atvejų sukėlė *C. ne-albicans* rūšies grybai, taip galėtų būti dėl pastaraisiais metais didėjančio priešgrybinių azolų klasės vaistų vartojimo (1–3, 7–9). Šis polinkis išryškėjo ir onkologinėmis ligomis sergantiems ligoniams, kuriems kandidemijas dažniau sukėlė *C. ne-albicans* rūšies grybai. Manoma, jog tai gali būti dėl blogesnės šių pacientų imuninės būklės ir profilaktinio priešgrybinių azolų klasės vaistų vartojimo.

Literatūroje nurodoma, jog kandidemijos dažniau atsiranda vyresnio amžiaus (vyresniems nei 60 metų) žmonėms, tačiau šio tyrimo metu amžiaus įtaka nepatvirtinta.

Literatūroje teigiama, kad kandidemijų rizikos veiksniai yra sunki pagrindinė liga: onkologinė liga, chirurginė operacija, nudegimas, trauma (1, 2, 7, 12,

13). Tai atitiko mūsų tyrimo duomenis. Manoma, kad pacientai, turintys minėtų veiksnių, yra blogesnės imuninės būklės (imunosupresija), be to, gali gauti ir profilaktinį priešgrybinį gydymą azolų klasės vaistais, o tai savo ruožtu gali didinti *C. ne-albicans* kandidemijų dažnį.

Literatūros duomenimis, CVK, DPV ir ŠPK yra reikšmingi kandidemijų rizikos veiksniai (1–3, 7, 12). Šio tyrimo metu mes neanalizavome visų kandidemijos rizikos veiksnių, tačiau beveik trims ketvirtadaliams mūsų pacientų buvo naudotas CVK, dviem trečdaliams taikyta DPV ir ŠPK. Didėsnis kandidemijos dažnis galėtų būti susijęs su grybų kolonizacija ant šių medicininių svetimkūnių, lengvinančių grybų patekimą į kraujotaką. Be to, ypač retai jie galėtų būti įstumti atliekant odos invazines procedūras.

Nustatytas bendrasis mirštamumas nuo kandidemijų atitiko literatūros duomenis. Galėtų būti, kad didesnio mirštamumo tendencija, kai kandidemiją sukėlė *C. ne-albicans*, susijusi su tuo, kad dažniau uždeliamas tinkamas priešgrybinis gydymas, nes kandidemijos empiriniam gydymui dažniausiai skiriamas azolų klasės vaistas flukonazolis, kuris dažnai neveiksmingas prieš *C. ne-albicans* rūšies grybus.

Literatūroje neišskirta, tačiau mes nustatėme, kad DPV ir ŠPK naudojimas yra reikšmingi rizikos veiks-

niai letaliai kandidemijos baigčiai. Tai galėtų sąlygoti kelios priežastys. Dažniausiai šie ITS ligoniai yra sunkios būklės, yra dauginė organų disfunkcija, todėl prisidėjusi kandidemija dar padidina mirštamumą. Be to, šių medicininių priemonių vartojimas gali būti susijęs su grybų kolonizacija, susidarius sąlygoms naujiems tiek kandidemijos, tiek bakteremijos epizodams.

Kaip aprašoma ir kitų tyrėjų, mūsų tirti pacientai buvo gydomi plataus veikimo antimikrobiniais vaistais, o žinoma, jog mikrobu supresija gali didinti kolonizuojančių grybų aktyvumą, todėl skatinti invazinę grybinę infekciją.

Kandidemijos susijusios su dideliu mirštamumu (tai patvirtino ir mūsų tyrimas), todėl mokslininkai aktyviai ieško būdų, kaip užkirsti kelią šiai infekcijai. Kuriami greitai ir nesudėtingi diagnostiniai testai, kad tinkamas priešgrybinis gydymas būtų skiriamas laiku, taip sumažėtų mirštamumas nuo invazinių grybinių infekcijų. Tinkamas antimikrobinis gydymas ir infekcijų kontrolės priemonės taip pat reikšmingi mažinant mirštamumą nuo kandidemijos. Gydytojai turėtų būti budresni invazinės grybinės infekcijos įtarimo, diag-

nostikos ir empirinio gydymo atžvilgiu, pasirinkdami platesnio veikimo vaistą, kol paaiškės tikslūs mikrobiologinio tyrimo duomenys. Nes kandidemijos atveju 12 val. pavėlavus skirti tinkamą gydymą, mirštamumas nuo kandidemijos padidėja (2, 7).

Išvados

Per ketverius metus intensyviosios terapijos skyriuose padaugėjo kandidemijų, kai *Candida ne-albicans* sukėlė daugiau kaip pusę visų atvejų. Sergančiųjų šia infekcija mirštamumo rizika didesnė nei sergančiųjų *Candida albicans* kandidemija. Todėl empiriniam sepsinių būklių gydymui intensyviosios terapijos skyriuje, įtarus invazinę grybinę infekciją, iki kandidemijos sukėlėjo nustatymo turėtų būti skiriamas ne azolų grupės priešgrybinis vaistas. Sunki liga: onkologinė liga, chirurginė intervencija, trauma, nudegimas yra kandidemijos rizikos veiksnys. Sergantiesiems onkologine liga yra didelė *C. ne-albicans* kandidemijos rizika. Dirbtinė plaučių ventiliacija ir šlapimo pūslės kateteris, naudojami sergantiesiems kandidemija, didina letalios baigties riziką.

Candidemia in an intensive care unit

Dalia Adukauskienė, Aida Kinderytė¹, Asta Dambrauskienė², Astra Vitkauskienė²

Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, ¹Kaunas University of Medicine,

²Laboratory of Microbiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: candidemia; risk factors; lethal outcome.

Summary. Candidemia is becoming more actual because of better survival of even critically ill patients, wide use of antimicrobials, and increased numbers of invasive procedures and manipulations. Diagnosis of candidemia remains complicated, and costs of treatment and mortality rates are increasing.

Objective. To evaluate the pathogens of candidemia, risk factors and their influence on outcome.

Material and methods. Data of 41 patients with positive blood culture for *Candida* spp., who were treated in the intensive care units at the Hospital of Kaunas University of Medicine, were analyzed retrospectively.

Results. Candidemia was caused by *Candida albicans* (*C. albicans*) in 48.8% (n=20) of patients and by non-*albicans Candida* in 51.2% (n=21) of patients. The main cause of candidemia was *C. albicans* in 2004 (83.3%, n=5), but in 2005 (63.6%, n=7), in 2006 (57.1%, n=4), and in 2007 (52.9%, n=9), the main cause was non-*albicans Candida* spp. The number of candidemia cases caused by *C. albicans* was decreased in 2005, 2006, and 2007 as compared with 2004, and the number of candidemia caused by non-*albicans Candida* spp. was decreased, respectively ($P<0.05$). More than 65% (n=34) of patients had severe disease ($P<0.05$). Lethal outcome was recorded in 58.5% of patients with candidemia. Mechanical ventilation was used in 76.9% (n=20) and urinary bladder catheter in 72.1% (n=19) of non-survivors and in 23.1% (n=6) and 26.9% (n=7) of survivors, respectively ($P<0.05$).

Conclusions. There is an increase in the prevalence of candidemia in the intensive care units during the 4-year period; half of candidemia cases were caused by non-*albicans Candida* spp., and patients with candidemia caused by non-*albicans Candida* spp. are at higher risk of mortality. Therefore, for the empirical treatment of septic conditions in an intensive care unit, when invasive fungal infection is suspected, we recommend using an antifungal agent of non-azole class until a pathogen of candidemia is determined. Severe disease is evaluated

as a risk factor for candidemia. Patients with oncological diseases are at significantly higher risk for candidemia caused by non-*albicans* *Candida* spp. Use of mechanical ventilation and urinary bladder catheter is a risk factor for lethal outcome.

Correspondence to D. Adukauskienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: daliaadu@gmail.com

Literatūra

1. Zeichner LO, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34(3):857-63.
2. Morrell M, Fraser V, Kollef M. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640-5.
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. Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents and clinical features associated with the candidemia. *J Infect Chemother* 2006;12:132-8.
5. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006;114(9):601-10.
6. Pfaller MA, Dickema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63.
7. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
8. Salavert Lletí M, Jarque Ramos I, Pemán García J. Changing epidemiological aspects of candidemia and their clinical and therapeutic implications. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;1:36-45.
9. Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW. Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:155-61.
10. Pacini D, Ceran M, Beltrame A, Di Biagio A, De Maria A. Persistence of *Candida albicans* candidemia in non-neutropenic surgical patients: management of a representative patient in the absence of second-line treatment guidelines. *J Chemother* 2007;19(3):335-8.
11. Metwally L, Walker MJ, Coyle PV, Hay RJ, Hedderwick S, McCloskey BV, et al. Trends in candidemia and antifungal susceptibility in a university hospital in Northern Ireland 2001–2006. *J Infect* 2007;55:174-8.
12. Koch S, Haefner H, Huenger F, Haase G, Wildberger J, Lemmen SW. Diagnostik und Therapie invasiver Pilzinfektionen auf der Intensivstation. *Der Anaesthesist* 2005;54:1047-66.
13. Piazza O, Boccia MC, Iasiello A, Storti MP, Tufano R, Triassi M. Candidemia in intensive care patients. *Minerva Anestesiol* 2004;70:63-9.

Straipsnis gautas 2008 06 09, priimtas 2008 10 21
Received 9 June 2008, accepted 21 October 2008