

5

Καντιντιακές λοιμώξεις στους παιδιατρικούς ασθενείς

Αθανάσιος Τραγιαννίδης

Εισαγωγή

Οι συστηματικές μυκητιακές λοιμώξεις (Invasive Fungal Infections – IFIs) που προκαλούνται από μύκητες του γένους *Candida* αποτελούν σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως είναι τα παιδιά με υποκείμενες αιματολογικές κακοήθειες. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες τα *Candida* spp. αποτελούν την τέταρτη συχνότερη αιτία βακτηριαμίας στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, μετά από τους πηκτάση αρνητικούς σταφυλόκοκκους (Coagulase-Negative Staphylococci), το χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και τον εντερόκοκκο, και ευθύνονται για το 8-10% των περιπτώσεων νοσοκομειακής βακτηριαμίας. Επιπλέον τα στελέχη *Candida* αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία λοιμώξεων, μετά τους πηκτάση αρνητικούς σταφυλόκοκκους, σε ασθενείς που φέρουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (ΚΦΚ), και σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σχετιζόμενη με παθογόνο. Επιπρόσθετα έχει αυξηθεί ο επιπολασμός των λοιμώξεων από στελέχη *Candida non-albicans*, οι οποίες είναι in vitro μετρίως ευαίσθητες σε ορισμένους αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Σύμφωνα με μελέτες σε ενήλικες και παιδιά, οι λοιμώξεις αυτές ευθύνονται για ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των επεισοδίων καντινταιμίας. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα στελέχη *C. glabrata* και *C. krusei* απαντώνται συχνότερα σε ουδετεροπενικούς αιματολογικούς ασθενείς, συγκριτικά με εκείνους που δεν έχουν ουδετεροπενία ή που πάσχουν από συμπαγείς όγκους. Το στέλεχος *C. parapsilosis* απαντάται συχνότερα σε νεογνά και παιδιά που φέρουν ενδοαγγειακούς καθετήρες. Αντίθετα, η επίπτωση των λοιμώξεων από *C. glabrata* είναι αυξημένη σε μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς, εμφανίζει επιδημιολογικές διαφορές ως προς τη γεωγραφική κατανομή και έχει συσχετιστεί με στελέχη λιγότερο ευαίσθητα, κυρίως εξαιτίας της ευρείας χρήσης της φλουκοναζόλης ως προφύλαξης, εμπειρικής ή στοχευμένης θεραπείας. Το θεραπευτικό φάσμα των σύγχρονων αντιμυκητιασικών φαρμάκων έναντι στα είδη *Candida* φαίνεται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Παρά το γεγονός ότι η ευρεία χρήση νέων αζολών και εχινοκανδινών έφερε πρόοδο στην προφύλαξη και θεραπεία των μυκητιακών λοιμώξεων, οι συστημα-

Πίνακας 1. Θεραπευτικό φάσμα αντιμυκητιασικών έναντι στελεχών *Candida*

Organism	AMB	FCZ	ITZ	PCZ	VCZ	ANID	CAS	MICA
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-I	S-Sdd-R	S-I	S-I	S-I	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S-I	S-I	S-I
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	S-I	R	I-R	S-I	S-I	S	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S-R	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S	S	R	R	R

AMB, amphotericin B; FCZ, fluconazole; ITZ, itraconazole; PCZ, posaconazole; VCZ, voriconazole; ANID, anidulafungin; CAS, caspofungin; MICA, micafungin;
 S, susceptible; Sdd, susceptible dose-dependent; I, intermediate; R, resistant. The most frequent organisms are marked in bold
 Πίνακας προσαρμοσμένος από Groll & Tragiannidis, *Sem Hematol* (2009)

τικές μυκητιάσεις και η καντινταιμία σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, που κυμαίνεται από 36% ως 63%, ανάλογα με τη μελέτη και την ομάδα των ασθενών. Για τους παιδιατρικούς ασθενείς υπάρχουν λιγότερα επιδημιολογικά δεδομένα, αλλά τα ποσοστά θνητότητας κυμαίνονται από 7,7-26% ως 43-54%, κυρίως σε νεογνά και βρέφη.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει πλήθος εθνικών και διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, όπως της Infectious Diseases Society of America (IDSA), της European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL), της European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) και των κοινών οδηγιών της γερμανικής Mycological Society-Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (DMYKG-PEG). Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε από τις τέσσερις παραπάνω ομάδες ειδικών έχει πολλές ομοιότητες και είναι σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ανέπτυξαν οι ESCMID και ECIL για τους ενήλικες ασθενείς με συστηματική καντιντίαση-καντινταιμία. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA του 2016 εστιάζουν κυρίως σε ενήλικες, εμπεριέχουν περιορισμένες οδηγίες για νεογνά, ενώ συστήνουν την εφαρμογή σε παιδιά οδηγιών που αφορούν μη ουδετεροπενικούς ενήλικες ασθενείς με καντινταιμία. Η ECIL επικεντρώθηκε σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και σε δέκτες μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων. Επιπλέον οι κατευθυντήριες οδηγίες της αφορούν την πρωτοπαθή αντιμυκητιασική προφύλαξη σε συγκεκριμένη ομάδα παιδιατρικών ασθενών και όχι αυστηρά την πρόληψη της συστηματικής καντιντίασης-καντινταιμίας, σε αντίθεση με τις οδηγίες της ESCMID, οι οποίες αφορούν ειδικά την προφύλαξη και τη θεραπεία αυτής. Επιπρόσθετα η αποτελεσματικότητα των προτάσεων και η ποιότητα των δεδομένων ποικίλλουν στις διάφορες ομάδες, με εξαίρεση τη γερμανόφωνη DMYKG-PEG, η οποία χρησιμοποίησε τη μεθοδολογία της IDSA.

Θεραπεία της συστηματικής καντιντίασης-καντινταιμίας στα παιδιά

Παρά την πρόοδο που καταγράφεται στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία, η καντινταιμία και οι υπόλοιπες μορφές συστηματικής/διηθητικής καντιντίασης σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η πτωχή πρόγνωση σχετίζεται με τα μη ειδικά σημεία και συμπτώματα της νόσου και με τα μη πλήρως τεκμηριωμένα νέα διαγνωστικά μέσα. Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ έδειξε ότι η επίπτωση της καντινταιμίας σε παιδιά είναι 4,7 ανά 10.000 νοσοκομειακές εισαγωγές.

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την καντινταιμία και τις συστηματικές καντιντιάσεις, οι οποίες εκδόθηκαν από τη γερμανόφωνη DMYKG-PEG το 2011, την ECIL το 2014 και την ESCMID το 2012, παρατίθενται περιληπτικά στον Πίνακα 2. Παρά την έλλειψη πλήρους ομοφωνίας ωστόσο, οι εχينوκανδίνες (κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη), η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, η φλουκοναζόλη και η βορικοναζόλη είναι τα προτεινόμενα φάρμακα εκλογής.

Ομάδα ειδικών της IDSA προτείνει την ίδια θεραπευτική προσέγγιση που εφαρμόζεται σε μη ουδετεροπενικούς ενήλικες και σε μη ουδετεροπενικά παιδιά, ενώ παράλληλα τάσσεται υπέρ της χορήγησης φλουκοναζόλης ή εχينوκανδίνης ως αρχικής θεραπείας (A-I). Η εχينوκανδίνη πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με μετρίου βάρυτητας και σοβαρή νόσο ή σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα αζόλη (A-III). Προτιμάται επίσης σε λοιμώξεις από *C. glabrata*, ενώ σε λοιμώξεις από *C. parapsilosis* η φλουκοναζόλη αποτελεί το φάρμακο εκλογής. Εναλλακτική επιλογή αποτελούν οι λιπιδικές μορφές της αμφοτερικίνης Β (A-I). Η βορικοναζόλη είναι αποτελεσματική έναντι των λοιμώξεων από στελέχη *Candida* (A-I), όμως προτείνεται ως θεραπεία step-down για επιλεγμένες λοιμώξεις από *C. krusei* ή από *C. glabrata* ευαίσθητη σε αυτή (B-III). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA προτείνουν τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής σε μη επιπλεγμένες συστηματικές καντιντιάσεις-καντινταιμίες για δύο εβδομάδες μετά την αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιεργείων. Για συστηματικές καντιντιάσεις με ιστική προσβολή η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από τη θέση της λοίμωξης, την απάντηση του ασθενή και την απομάκρυνση των προδιαθεσικών παραγόντων. Τα γενικά θεραπευτικά μέτρα για τις συστηματικές λοιμώξεις από *Candida* είναι παρόμοια με αυτά που εφαρμόζονται στους ενήλικες και περιλαμβάνουν την άμεση έναρξη αντιμυκητιασικής αγωγής, τον έλεγχο των υποκείμενων νοσημάτων και την πιθανή αφαίρεση των ΚΦΚ και άλλων προσθετικών συσκευών. Υπάρχει αυστηρή σύσταση για την αφαίρεση των καθετήρων σε μη ουδετεροπενικούς παιδιατρικούς ασθενείς, όπως και στους ενήλικες (A-II).

Η ECIL, που ασχολείται κυρίως με ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και με δέκτες μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων, συστήνει τη χορήγηση των παρακάτω φαρμάκων: κασποφουγκίνη (B-II), φλουκοναζόλη (B-II), λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (B-II), μικαφουγκίνη (B-II) και βορικοναζόλη (B-II) (αφορά παιδιά ηλικίας άνω

Πίνακας 2. Οδηγίες συστάσεων για την πρόληψη και θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης-καντινταιμίας στους παιδιατρικούς ασθενείς

	DMyKG	ECIL	ESCMID	Indication
D-AMB	C-III		C-I	Treatment of IC/candidaemia
L-AMB	A-I	B-II	A-I	
ABLC	A-II	C-II	B-II	
Caspofungin	A-II	B-II	A-I	
Anidulafungin			B-II	
Micafungin	A-I	B-II	A-I	
Fluconazole	A-II	B-II	B-I	
Voriconazole	A-II	B-II	B-I	
L-AMB		C-III (neutropenic phase)		Prevention of IC/candidaemia in allogeneic HSCT recipients
Micafungin		C-I (neutropenic phase)	A-I	
Fluconazole		A-I (neutropenic phase)	A-I	
Itraconazole		B-I (neutropenic phase) C-II (post engraftment phase)	B-II	
Posaconazole		B-I (post engraftment phase; >12 years)	B-II	
Voriconazole		B-I (neutropenic phase) C-II (post engraftment phase)	A-I	
L-AMB		B-II	B-I	Prevention of IC/candidaemia in AML and recurrent leukaemias
Micafungin			A-II	
Fluconazole		C-I	A-I	
Itraconazole		B-I	B-II	
Posaconazole		B-I (>12 years)	B-II	
Voriconazole			B-I	
L-AMB			B-I	Prevention of IC/candidaemia in autologous HSCT and ALL
Micafungin			A-I	
Fluconazole			A-I	
Itraconazole			B-II	
Posaconazole				
D-AMB			B-II	Empiric and pre-emptive antifungal treatment
L-AMB	A-I		A-I	
Caspofungin	A-I		A-I	
Fluconazole			B-II	

των 2 ετών). Η απουσία συστάσεων A-I, παρά τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με τρεις φάσεις σε ενήλικες, τα στοιχεία για κατάλληλη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την έγκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς, στηρίζεται στα περιορισμένα στοιχεία για ουδετεροπενικούς ασθενείς και στα ακόμα πιο περιορισμένα στοιχεία για συστηματικές μυκητιάσεις με ιστική προσβολή. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ECIL, προτιμώνται οι μυκητοκτόνοι παράγοντες (λιποσωμική αμφοτερικίνη B ή εχινोकανδίνες) έναντι των μυκητοστατικών (τριαζόλης) σε ουδετεροπενικούς ασθενείς και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αστάθεια, πρόταση που ενισχύεται και από τις συστάσεις της ESCMID. Δεν παρατηρούνται βασικές φαρμακολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων εχινोकανδινών, αλλά δεν περιλαμβάνεται στις συστάσεις των παιδιατρικών ασθενών η ανιντουλαφουγκίνη λόγω έγκρισής της μόνο σε ενήλικες ασθενείς.

Η θεραπεία με φλουκοναζόλη δε συστήνεται από την ECIL για λοιμώξεις από *C. krusei* και *C. glabrata*, διότι η πρώτη εμφανίζει εν γένει ανθεκτικότητα, ενώ η δεύτερη είναι ποικίλως ευαίσθητη στο φάρμακο. Λόγω της μεγάλης φαρμακοκινητικής ετερογένειας που εμφανίζει η βορικοναζόλη, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου κατά τη χορήγησή του. Η ομάδα των ειδικών προτείνει οι θεραπευτικές αρχές για την αντιμετώπιση των συστηματικών καντιντιάσεων-καντινταιμίας στα παιδιά να ακολουθούν τις ισχύουσες αρχές που εφαρμόζονται στους ενήλικες και περιλαμβάνουν την άμεση έναρξη αντιμυκητιασικής αγωγής, τον έλεγχο των υποκείμενων νοσημάτων και την πιθανή αφαίρεση καθετήρων και άλλων προσθετικών συσκευών. Επίσης υπάρχει ισχυρή σύσταση για οφθαλμολογική εκτίμηση των ασθενών και λεπτομερή κλινική εξέταση για πιθανή εν τω βάθει ιστική προσβολή. Για τις μη επιπλεγμένες καντιντιάσεις η προτεινόμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 14 ημέρες μετά την αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιεργειών, ενώ για τις εν τω βάθει λοιμώξεις η διάρκεια εξαρτάται από τη θέση της λοίμωξης, την απάντηση του ασθενούς και την ύφεση των σημείων και των συμπτωμάτων.

Σε αντίθεση με τα ανωτέρω, η μικαφουγκίνη και η λιποσωμική αμφοτερικίνη B αξιολογούνται από τις ESCMID και DMYKG-PEG, μετά από τις διπλές τυφλές τυχαίοποιημένες δοκιμές, ως A-I θεραπευτικά μέσα και φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση των νεογνικών και των παιδιατρικών συστηματικών καντιντιάσεων-καντινταιμιών. Ο τροποποιημένος πληθυσμός της μελέτης περιελάβανε συνολικά 98 ασθενείς, εκ των οποίων 48 στην ομάδα της μικαφουγκίνης και 50 στην ομάδα της λιποσωμικής αμφοτερικίνης B. Η πλειονότητα των ασθενών (92,9%) είχε καντινταιμία και το 7,1% εμφάνιζε άλλες μορφές συστηματικής καντιντίασης. Επιτυχία της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 72,9% των ασθενών που έλαβαν μικαφουγκίνη και στο 76% αυτών που έλαβαν λιποσωμική αμφοτερικίνη B. Η αποτελεσματικότητα ήταν σταθερή, ανεξάρτητη από το βαθμό ουδετεροπενίας, την ηλικία του ασθενούς και την πιθανή προωρότητα κατά τη γέννηση. Και οι δύο θεραπείες ήταν καλά ανεκτές, αλλά στη θεραπεία με μικαφουγκίνη παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων δράσεων και διακοπής της θεραπείας (3,8% έναντι 17,7% στη λιποσωμική αμφοτερικίνη, $p=0,05$).

Η φλουκοναζόλη, η οποία αξιολογήθηκε ως A-II από την DMYKG-PEG και B-I από την ESCMID, δε θεωρείται πλέον φάρμακο πρώτης εκλογής για τη θεραπεία της συστηματικής καντιντίασης-καντινταιμίας τόσο σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικους ασθενείς. Αποτέλεσε μεν την πρώτη τριαζόλη που εγκρίθηκε για μυκητιακές λοιμώξεις βλεννογόνων και ιστών, ωστόσο παρά το ότι παραμένει αποτελεσματική έναντι της *C. albicans*, η αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένη έναντι της *C. glabrata* και της *C. krusei* (ανθεκτική στη φλουκοναζόλη). Άξιο αναφοράς είναι ότι οι πρόσφατες οδηγίες της ESCMID για τους ενήλικες την αξιολογούν ως C-II και C-I για συστηματικές καντιντιάσεις-καντινταιμίες σε ουδετεροπενικούς και μη ουδετεροπενικούς ασθενείς, αντίστοιχα.

Η κασποφουγκίνη, η οποία αξιολογήθηκε ως A-II από την DMYKG-PEG και ως A-I από την ESCMID, εμφανίζει υψηλή αποτελεσματικότητα, επιβεβαιωμένη ασφάλεια και συστήνεται ισχυρά για την αντιμετώπιση συστηματικών καντιντιάσεων-καντινταιμίας σε παιδιά. Η βαθμολόγησή της ως A-I από την ESCMID βασίζεται στην επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς, σε φαρμακοκινητικές μελέτες και σε στοιχεία ασφαλείας. Η DMYKG-PEG από την άλλη τη βαθμολόγησε ως A-II βασιζόμενη στα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, προοπτικής, ανοιχτής μελέτης σε βρέφη και παιδιά με συστηματικές μυκητιάσεις (από τους 49 ασθενείς της μελέτης οι 37 εμφάνιζαν συστηματική καντιντίαση). Η θεραπεία επετεύχθη στους 30 από τους 37 ασθενείς με συστηματική καντιντίαση και στον μοναδικό με οισοφαγική καντιντίαση. Δεν καταγράφηκε μάλιστα καμία σοβαρή ανεπιθύμητη δράση ή διακοπή της χορήγησής της λόγω τοξικότητας. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η κασποφουγκίνη ήταν γενικά καλά ανεκτή από τους παιδιατρικούς ασθενείς και η αποτελεσματικότητά της ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες. Η βορικοναζόλη, η οποία βαθμολογήθηκε ως A-II από την DMYKG-PEG, B-II από την ECIL και B-I από την ESCMID, αποτελεί μια εναλλακτική ως φάρμακο πρώτης εκλογής για τη θεραπεία της συστηματικής καντιντίασης-καντινταιμίας. Η σύσταση αυτή στηρίζεται σε καλά σχεδιασμένες μελέτες ενηλίκων και σε φαρμακοκινητικές μελέτες που αφορούν παιδιά.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι γενικές αρχές για τη θεραπεία της συστηματικής καντιντίασης-καντινταιμίας σε παιδιά, σύμφωνα με τις οδηγίες της ομάδας ειδικών της ESCMID, περιλαμβάνουν την άμεση έναρξη αντιμυκητιασικής αγωγής και την κατάλληλη επιλογή αντιμυκητιασικού ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία. Επιπρόσθετα, προτείνεται ως ιδανική διάρκεια θεραπείας οι 14 ημέρες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιέργειών. Συστήνεται ακόμη έλεγχος των υποκείμενων παθήσεων, κλινική εξέταση για εν τω βάθει λοιμώξεις, οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση και πιθανή απομάκρυνση ενδοαγγειακών καθετήρων και προσθετικών συσκευών. Για συνδυαστική αντιμυκητιασική θεραπεία δεν υπάρχουν συστάσεις. Παρ' όλα αυτά οφείλουν να αποτελούν μία εναλλακτική σε περιπτώσεις λοιμώξεων επικίνδυνων για τη ζωή και σε λοιμώξεις που αφορούν τους εν τω βάθει ιστούς.

Βιβλιογραφία

- Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:38-52.
- Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, et al, German Speaking Mycological Society, Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011; 54: 279-310.
- Tragiannidis A, Tsoulas C, Groll AH. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines. *Mycoses* 2015;58:10-21.
- Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T; Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP); Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG); International Immunocompromised Host Society (IHS); European Leukaemia Net (ELN). Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014;15:e327-40.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
- Moriyama B, Gordon LA, McCarthy M, Henning SA, Walsh TJ, Penzak SR. Emerging drugs and vaccines for candidemia. *Mycoses* 2014;57:718-33.
- Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med* 2013;60:B4698.
- Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1761-8.

