



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**2022-2023**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΝΤΙΝΤΑΙΜΙΩΝ ΣΕ**  
**ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΜΕΘ**

**ΧΡΙΣΤΟΦΑ ΜΑΡΙΑ**

**A.M.: mery22067**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: κ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΟΥΝΙΑΣ**

**Αθήνα, Ιούλιος 2024**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**POSTGRADUATE PROGRAM (MSc)**

**OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH**

**2022-2023**

**DIPLOMA THESIS**

**EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF CADIDEMIA  
IN COVID-19 ICU PATIENS**

**CHRISTOFA MARIA**

**Registration Number: mepy22067**

**SUPERVISOR: Mr. GEORGE DOUNIAS**

**Athens, July 2024**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF CADIDEMIA  
IN COVID-19 ICU PATIENS**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΝΤΟΥΝΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
2	ΚΑΒΟΥΡΑ ΟΛΓΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3	ΤΖΑΝΑΚΑΚΗ ΓΕΩΡΓΙΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	


## **ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μαρία Χριστόφα του Θεόφιλου, με αριθμό μητρώου **μερy22067**, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Επαγγελματική και Περιβαλλοντική Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια, την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου.»

Η Δηλούσα

ΧΡΙΣΤΟΦΑ  
ΜΑΡΙΑ  


**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΟΥΝΙΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

## Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, η πανδημία COVID-19 και η εμφάνιση της *C. auris* έχουν αλλάξει το επιδημιολογικό τοπίο της καντινταιμίας παγκοσμίως. Από την έναρξη της πανδημίας, ένας συνεχώς διευρυνόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι η COVID-19 προκάλεσε σημαντική αύξηση στον αριθμό των δευτερογενών διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, μεταξύ άλλων της καντινταιμίας (Hoenigl et al., 2022). Αναμφίβολα, η παγκόσμια κρίση COVID-19 έθεσε άνευ προηγουμένου προκλήσεις στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των ελλείψεων προσωπικού και εξοπλισμού, καθώς και παράπλευρες ζημιές στα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων (Filip et al., 2022). Σήμερα, η εκθετική αριθμητική αύξηση και η γεωγραφική εξάπλωση των διηθητικών λοιμώξεων που σχετίζονται με την *C. auris*, οι οποίες μπορεί να έχουν επιδεινωθεί από την πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται με την πανδημία COVID-19, εγείρουν ανησυχίες (Kohlenberg et al., 2022). Παρά ταύτα, οι επιδημιολογικές τάσεις της καντινταιμίας από *C. auris* στην Ελλάδα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αβέβαιες, κάτι που με τη σειρά του μπορεί να μην είναι ενδεικτικό της έκτασης της τρέχουσας επιβάρυνσής τους στο γενικό πληθυσμό των ασθενών της χώρας μας.

Εν τω μεταξύ, παρόλο που υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για την καθοδήγηση θεραπευτικών αποφάσεων (Martin-Loeches et al., 2019), η διαχείριση των ασθενών με καντινταιμία μπορεί να απαιτεί μια προσαρμοσμένη προσέγγιση λόγω της σημαντικής γεωγραφικής διαφοροποίησης στην κατανομή των αιτιολογικών παθογόνων και των αντίστοιχων προτύπων αντοχής τους (Lamoth et al., 2018). Ως εκ τούτου, οι εμπειρικές αντιμυκητικές στρατηγικές πρέπει να εξισορροπούνται από επιδημιολογικές τάσεις, λαμβάνοντας υπόψη την τοπική οικολογία, όπως προσδιορίζεται μέσω διαρκούς επιτήρησης με την παροχή ανατροφοδότησης σε τακτά χρονικά διαστήματα. Μέχρι σήμερα, η σύγχρονη επιδημιολογία της καντινταιμίας στην Ελλάδα παραμένει άγνωστη καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, στόχο της παρούσας μελέτης αποτελεί η σύγκριση των επιδημιολογικών πτυχών της καντινταιμίας στην προ-και μετά- COVID-19 εποχή σε ένα ελληνικό Πανεπιστημιακό νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης.

## Abstract

In recent years, the COVID-19 pandemic and the emergence of *C. auris* have changed the epidemiological landscape of candidemia worldwide. Since the start of the pandemic, an ever-expanding number of studies show that COVID-19 caused a significant increase in the number of secondary invasive fungal infections, including candidemia. Undoubtedly, the global COVID-19 crisis has posed unprecedented challenges to healthcare, including staff and equipment shortages, as well as collateral damage to infection control measures (10). Today, the exponential numerical increase and geographic spread of invasive infections associated with *C. auris*, which may have been exacerbated by the strain on health care systems associated with the COVID-19 pandemic, are raising concerns.

Nevertheless, the epidemiological trends of *C. auris* candidemia in Greece remain largely uncertain, which in turn may not be indicative of the extent of their current burden in the general patient population of our country. Meanwhile, although guidelines exist to guide treatment decisions, the management of patients with candidemia may require a tailored approach due to significant geographic variation in the distribution of causative pathogens and their corresponding resistance patterns. Therefore, empiric antifungal strategies must be balanced by epidemiological trends, taking into account the local ecology, as determined through continuous surveillance with periodic feedback.

To date, the modern epidemiology of candidemia in Greece remains unknown as there are limited data. According to the aforementioned, the aim of the present study is to compare the epidemiological aspects of candidacy in the pre- and post- COVID-19 era in a Greek tertiary care University hospital.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	5
Abstract .....	6
1. Εισαγωγή .....	9
1.1 Σκοπός έρευνας .....	9
1.2 Ερευνητικό κενό .....	10
2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση καντινταιμίας σε διεθνές επίπεδο .....	11
2.1 Επιδημιολογία της καντινταιμίας.....	13
2.2 Νοσηρότητα και θνησιμότητα της καντινταιμίας στην Ευρώπη .....	17
2.3 Επίπτωση και έκβαση της διηθητικής καντινταιμίας σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) στην Ευρώπη .....	19
2.4 Επίπτωση και χαρακτηριστικά καντινταιμίας σε ασθενείς με νόσο COVID-19 .....	2
2.5 Επιδημιολογική κατάσταση και ετοιμότητα καντινταιμίας στην Ευρώπη .....	22
2.6 Συχνότητα καντινταιμίας σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης με την πανδημία COVID-19 στην Λατινική Αμερική .....	24
2.7 Παράγοντες κινδύνου και κλινικά αποτελέσματα της καντινταιμίας που σχετίζεται με τη σοβαρή COVID-19 .....	25
2.8 Μέτρα ατομικής προστασίας σε περιπτώσεις COVID-19 και καντινταιμίας .....	27
2.9 Επιδημιολογική εκτίμηση και παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα λοιμώξεων Candida .....	28
2.10 Επιδημίες Candida Auris - Τρέχουσα κατάσταση και μελλοντικές προοπτικές.....	29
3. Βιβλιογραφική ανασκόπηση καντινταιμίας στην Ελλάδα .....	33
3.1 Επιδημιολογία της καντινταιμίας στην Ελλάδα .....	33
3.2 Επίπτωση και μεταβαλλόμενη επιδημιολογία της καντινταιμίας στην Ελλάδα - Πανελλαδική έρευνα .....	36
3.3 Επίπτωση καντινταιμίας σε περιβάλλον ΜΕΘ κατά την πανδημία COVID-19 .....	3
3.4 Λοιμώξεις από Candida σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 .....	3
3.5 Εμφάνιση σχετιζόμενων απομονώσεων Candida σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας COVID-19 .....	40
3.6 Λοιμώξεις από Candida σε υγειονομικές μονάδες στην Ελλάδα .....	42
3.7 Έλεγχος πηγής σε βαρέως πάσχοντες καντινταιμικούς ασθενείς .....	43
3.8 Έλεγχος πηγής σε βαρέως πάσχοντες καντινταιμικούς ασθενείς .....	44
3.9 Στατιστικά στοιχεία καντινταιμίας στην Ελλάδα .....	45
3.10 Στατιστικά στοιχεία COVID-19 στην Ελλάδα .....	46
3.11 Ετοιμότητα Μονάδων εντατικής θεραπείας στην Ελλάδα .....	48
4. Επιδημιολογική μελέτη καντινταιμιών σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ .....	49
4.1 Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός .....	50

4.2 Στατιστική ανάλυση.....	51
4.3 Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης .....	52
4.4 Μελέτη περίπτωσης ασθενούς (1) .....	54
3.5 Μελέτη περίπτωσης ασθενούς (2) .....	55
4.5 Περιστατικά καντιναιμίας κατά τη διάρκεια των κυμάτων μετάδοσης του COVID-19 5	
5. Συμπεράσματα .....	57
5.1 Αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης .....	60
5.2 Καντιναιμία και αντίκτυπος COVID-19 σε πολυανθεκτικούς οργανισμούς .....	61
5.3 Επιδημιολογική μελέτη και φαρμακευτική θεραπεία .....	63
Βιβλιογραφία .....	65



## 1. Εισαγωγή

Από την έναρξη της πανδημίας, ένας διαρκώς διευρυνόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι ο COVID-19 προκάλεσε σημαντική αύξηση στον αριθμό των δευτερογενών διηθητικών μυκητιασικών ασθενειών, μεταξύ άλλων καντινταιμίας (Siorri et al., 2020). Αναμφίβολα, η παγκόσμια κρίση COVID-19 έθεσε άνευ προηγουμένου προκλήσεις στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των ελλείψεων προσωπικού και εξοπλισμού, καθώς και παράπλευρες ζημιές στα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων (Nucci et al., 2021). Σήμερα, η εκθετική αριθμητική αύξηση και η γεωγραφική εξάπλωση των επεμβατικών λοιμώξεων που σχετίζονται με το *C. auris*, οι οποίες μπορεί να έχουν επιδεινωθεί από την πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται με την πανδημία COVID-19, εγείρουν ανησυχίες (Mastrangelo et al., 2021).

Παρά ταύτα, οι επιδημιολογικές τάσεις των λοιμώξεων του αίματος από το *C. auris* (BSIs) στην Ελλάδα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αβέβαιες. Στην πραγματικότητα, έχουν αναφερθεί μόνο περιορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε βαρέως πάσχοντες από COVID-19 (Villanueva-Lozano et al., 2021). Εν τω μεταξύ, αν και υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για να καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις (Filip et al., 2022), η διαχείριση των καντινταιμικών ασθενών μπορεί να απαιτεί μια προσαρμοσμένη προσέγγιση λόγω της σημαντικής γεωγραφικής διαφοροποίησης στην κατανομή των αιτιολογικών παθογόνων και των αντίστοιχων προτύπων αντοχής τους (Kohlenberg et al., 2022). Ως εκ τούτου, οι εμπειρικές αντιμυκητιακές στρατηγικές πρέπει να εξισορροπούνται από επιδημιολογικές ανησυχίες, λαμβάνοντας υπόψη την τοπική οικολογία, όπως προσδιορίζεται μέσω επιμελούς επιτήρησης με την παροχή ανατροφοδότησης σε τακτά χρονικά διαστήματα (Martin-Loeches et al., 2019).

### 1.1 Σκοπός έρευνας

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης αποτελεί η περιγραφή της σύγχρονης επιδημιολογικής εικόνας της καντινταιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ.

Συγκεκριμένα, στόχος είναι η καταγραφή της επίπτωσης της καντινταιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ, της ποικιλίας των ειδών *Candida* που

απομονώνονται, παράλληλα με τις τυχόν αντοχές τους στα αντιμυκητικά στη «μετά-COVID-19» εποχή (2020-2023) σε σύγκριση με την «προ-COVID-19» εποχή (2009-2018) σε μια προσπάθεια αποκρυπτογράφησης των τρεχουσών προκλήσεων. Η γνώση των παραπάνω θα συμβάλει στην καλύτερη διαχείριση και θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης κρίσιμης ομάδας ασθενών με καντιναιμία.

## 1.2 Ερευνητικό κενό

Ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός επιστημονικών μελετών έχει υποδείξει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καντιναιμιών στη «μετά-COVID-19» εποχή, οι οποίες σχετίζονται με υψηλά ποσοστά θνητότητας (έως 83%) παρά τη χορήγηση κατάλληλης αντιμυκητικής θεραπείας. Επιπλέον, την κατάσταση περιπλέκει η απομόνωση ανθεκτικών στα αντιμυκητικά κλινικών στελεχών *Candida spp.*, ειδικά των πανανθεκτικών στις εχινοκανδίνες *C. glabrata* (Posteraro et al., 2022) και των ανθεκτικών σε πολλαπλά αντιμυκητικά *C. auris* (Villanueva-Lozano et al., 2021), τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν θεραπευτική αποτυχία, δυσμενή κλινικά αποτελέσματα και επιδημικά επεισόδια. Ως εκ τούτου, η σαφής κατανόηση της επιδημιολογίας των καντιναιμιών σχετιζόμενων είναι υψίστης σημασίας για την επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου.

Μέχρι σήμερα, η σύγχρονη επιδημιολογία της καντιναιμίας που αποκτάται από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην Ελλάδα παραμένει άγνωστη καθώς υπάρχουν σπάνια δεδομένα. Με βάση αυτούς τους λόγους, στοχεύσαμε να περιγράψουμε μια συνεχιζόμενη επιδημία *C. auris* BSIs σε ΜΕΘ ελληνικού ακαδημαϊκού νοσοκομείου τριτοβάθμιας περίθαλψης και να συγκρίνουμε τις επιδημιολογικές πτυχές της καντιναιμίας που αποκτήθηκε από τη ΜΕΘ πριν και κατά τη διάρκεια της εποχής COVID-19 στην μια προσπάθεια αποκρυπτογράφησης των σημερινών τοπικών προκλήσεων.

## 2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση καντινταιμίας σε διεθνές επίπεδο

Ξεκινώντας τον Δεκέμβριο του 2019, ο κόσμος αντιμετώπισε έναν κρίσιμο νέο παράγοντα πίεσης για τη δημόσια υγεία με την εμφάνιση του SARS-CoV-2. Η εξάπλωσή του ήταν εξαιρετικά γρήγορη και σε λίγες εβδομάδες επηρεάστηκαν χώρες σε όλο τον κόσμο, ιδίως στην ικανότητά τους να διαχειρίζονται τις ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης. Ενώ πολλοί τομείς των δημοσίων δομών επηρεάστηκαν από την πανδημία, τόνισε ιδιαίτερα τις ελλείψεις στις υποδομές ιατρικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο που υπογράμμισαν την ανάγκη αναδιοργάνωσης ιατρικών συστημάτων, καθώς ήταν απροετοίμαστα και ανεπαρκώς εξοπλισμένα για να διαχειριστούν μια πανδημία και ταυτόχρονα να παρέχουν γενικές και εξειδικευμένη ιατρική περίθαλψη. Αυτή η εργασία παρουσιάζει τρόπους προσεγγίσεων για την πανδημία από διάφορες χώρες και την αναδιοργάνωση ιατρικών τμημάτων που δεν θεωρούνταν πρώτης γραμμής στην πανδημία που σε πολλές περιπτώσεις μετατράπηκε σε πτέρυγες για τη θεραπεία περιπτώσεων COVID-19 (Filip et al., 2022).

Καθώς εμφανίζονται νέοι ιοί και δομικές παραλλαγές, είναι σημαντικό να βρεθούν λύσεις για τον εξορθολογισμό της ιατρικής περίθαλψης στα νοσοκομεία, που περιλαμβάνει την επέκταση της ιατρικής ψηφιακών δικτύων (δηλαδή τηλεϊατρική και εφαρμογές υγείας για κινητά) ώστε οι ασθενείς να συνεχίσουν να λαμβάνουν την κατάλληλη φροντίδα χωρίς να κινδυνεύουν να εκτεθούν σε λοιμώξεις. Η ανάπτυξη εφαρμογών υγείας για κινητά συνεχίζει να εξελίσσεται με εξειδικευμένες διαγνωστικές δυνατότητες μέσω εξωτερικών συνημμένων που μπορούν να παρέχουν ταχεία ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ ασθενών και παρόχων φροντίδας, εξαλείφοντας την ανάγκη για επισκέψεις στο γραφείο. Η τηλεϊατρική, ακόμη στα πρώτα στάδια της υιοθέτησής της, ειδικά στον αναπτυσσόμενο κόσμο, μπορεί να εξασφαλίσει πρόσβαση σε ιατρικές πληροφορίες και επαφή με παρόχους περίθαλψης, με τη δυνατότητα να απελευθερώσει τα επείγοντα περιστατικά από υπερβολικές περιπτώσεις και να προσφέρει πολυεπιστημονική πρόσβαση σε ασθενείς και παρόχους φροντίδας που μπορούν να είναι επίσης ένα μέσο για την αποφυγή επαφής κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας. Όπως καταδεικνύεται από αυτή την πανδημία, μια γενική αναθεώρηση για τον εξορθολογισμό της υγειονομικής περίθαλψης είναι απαραίτητη και μια κίνηση προς μεγαλύτερη χρήση της υγείας και της τηλεϊατρικής από κινητά θα ωφελήσει

σημαντικά τη δημόσια υγεία για τον έλεγχο της εξάπλωσης νέων παραλλαγών και μελλοντικών κρουσμάτων (Filip et al., 2022).

Οι διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις που σχετίζονται με τη νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) αποτελούν σημαντική επιπλοκή σε σημαντικό αριθμό βαρέως πασχόντων, νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19. Τρεις ομάδες μυκητιακών παθογόνων προκαλούν συν-λοιμώξεις στον COVID-19: *Aspergillus*, *Mucorales* και είδη *Candida*, συμπεριλαμβανομένου του *Candida auris*. Εδώ εξετάζουμε τη συχνότητα εμφάνισης διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων που σχετίζονται με τον COVID-19 που προκαλούνται από αυτούς τους μύκητες σε χώρες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού εισοδήματος. Αξιολογώντας την επιδημιολογία, τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου, τα προδιαθεσικά χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος του ξενιστή και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που αποτελούν τη βάση της παθογένεσης αυτών των συν-λοιμώξεων, θέτουμε το σκηνικό για μελλοντική έρευνα και ανάπτυξη κλινικής καθοδήγησης (Hoenigl et al., 2022).

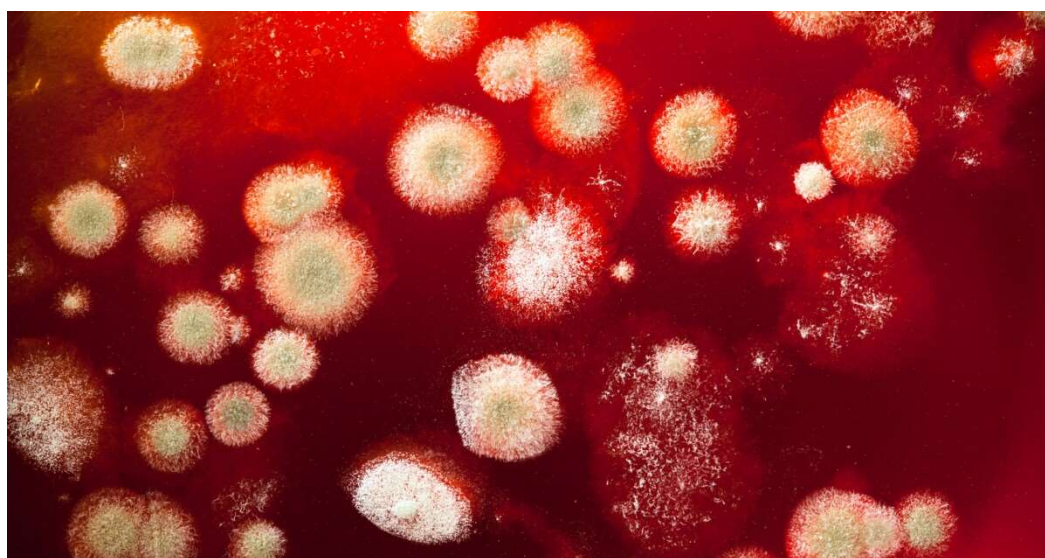
Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 ανήκουν σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (IFIs), με αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς COVID-19 που κυμαίνεται μεταξύ 5% και 26,7% (Rovina et al., 2022). Κοινοί παράγοντες σε αυτούς τους ασθενείς, όπως η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, ο μεγαλύτερος χρόνος για μηχανικό αερισμό, η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή η οξυγόνωση της εξωσωματικής μεμβράνης, τους καθιστούν ευάλωτους υποψήφιους για μυκητιάσεις. Επιπλέον, ο ίδιος ο SARS-CoV2 σχετίζεται με σημαντική δυσλειτουργία στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς που αφορά τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία, με μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων CD4+ T και CD8+ T (Rovina et al., 2022).

Ο κίνδυνος επεμβατικής καντιντίασης είναι υψηλός σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιβακτηριακά φάρμακα, αιμοκάθαρση, παρεντερική διατροφή, που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό και έχουν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι κοινοί στον ασθενή εντατικής θεραπείας με COVID-19 (Rovina et al., 2022). Η καντιντίαση που σχετίζεται με τον COVID-19 (CAC) εμφανίζεται ως επί το πλείστον ως καντινταιμία, με τα *Candida albicans* και *Candida glabrata* να είναι τα πιο συχνά παθογόνα. Σε νοσοκομείο των ΗΠΑ, μεταξύ των ασθενών με COVID-19 που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, το 8,9% εμφάνισε καντινταιμία (Rovina et al., 2022). Μια μελέτη σε ένα μόνο νοσοκομείο στη Βραζιλία ανέφερε ότι η συχνότητα εμφάνισης

καντινταιμίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας ήταν σχεδόν πέντε φορές υψηλότερη από ό,τι πριν από την πανδημία (Rovina et al., 2022).

## 2.1 Επιδημιολογία της καντινταιμίας

Η διάγνωση συστηματικών μολύνσεων ζύμης είναι δύσκολη. Ωστόσο, συνήθως συμφωνείται ότι μια θετική αιμοκαλλιέργεια θέτει τη διάγνωση. Η απομόνωση του *Candida* από το αίμα επομένως δεν υπόκειται σε ορισμένες από τις δυσκολίες που εμπλέκονται στον προσδιορισμό της μόλυνσης όπως όταν η ζύμη απομονώνεται από τις περισσότερες άλλες θέσεις του σώματος. Ωστόσο, οι αιμοκαλλιέργειες είναι συχνά αρνητικές σε ασθενείς με συστηματικές μολύνσεις ζύμης. Ωστόσο, εάν υποθεθεί ότι το ποσοστό των ασθενών με συστηματική λοίμωξη που έχουν καντινταιμία παραμένει περίπου το ίδιο με τα χρόνια, ο αριθμός των περιπτώσεων με καντινταιμία χρησιμεύει ως σημαντικός δείκτης του μεγέθους αυτού του προβλήματος. Ωστόσο, η σύγκριση δεδομένων μεταξύ διαφορετικών νοσοκομείων ή μεταξύ διαφορετικών χρονικών περιόδων στο ίδιο νοσοκομείο συγχέεται από διαφορές στη μεθοδολογία καλλιέργειας αίματος, στον τρόπο συλλογής των δεδομένων, στους πληθυσμούς των ασθενών που μελετήθηκαν (Sandven, 2000).



Εικόνα 2.1 Μολυσμένα κύτταρα καντινταιμίας

Οι βελτιώσεις στη μεθοδολογία της καλλιέργειας αίματος μπορεί να για παράδειγμα έχουν σημαντικό αντίκτυπο. Αυτό αποδεικνύεται από το εύρημα σε πολλές μελέτες πριν από μερικά χρόνια ότι μια αύξηση στον όγκο του αίματος που καλλιεργείται αυξάνει την ανάκτηση των μικροοργανισμών. Τα μέσα καλλιέργειας αίματος έχουν επίσης βελτιωθεί. Αυτές οι αλλαγές στη μεθοδολογία έχουν σίγουρα αυξήσει την

ανάκτηση όλων των μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων των ζυμομυκήτων. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα είναι ότι η εμφάνιση καντινταιμίας αναφέρεται με διαφορετικούς τρόπους. Συνήθως δίνεται ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων καντινταιμίας για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο και μερικές φορές και ως ποσοστό του συνολικού αριθμού ασθενών με βακτηριαιμία/μυκηταιμία. Τα ποσοστά αναφέρονται επίσης ως ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων καντινταιμίας π.χ. ανά 100.000 πληθυσμό, ανά 10.000 ημέρες ασθενούς, ανά 1.000 εξιτήριο ή ανά 10.000 εισαγωγές στο νοσοκομείο. Όλες αυτές οι μέθοδοι αναφοράς είναι αρκετά ακατέργαστες, καθώς πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (Sandven, 2000).

Τα είδη *Candida* είναι τα πιο κοινά μυκητιακά παθογόνα και μια σημαντική ανησυχία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα νοσοκομεία. Αυτές οι ζύμες είναι πανταχού παρόντες στο έντερο ως μέρος του μυκοβιώματος του εντέρου και της νοσοκομειακής χλωρίδας. Μπορεί να προκαλέσουν είτε εντοπισμένη, δηλ. στοματική ή κολπική, είτε επεμβατική νόσο. Ο εξασθενημένος φραγμός του δέρματος, η διάσπαση των βλεννογόνων του γαστρεντερικού σωλήνα και οι χειρουργικές επεμβάσεις προδιαθέτουν σε υπερανάπτυξη του είδους *Candida*. *Candida* spp. προέρχονται είτε από το έντερο του ασθενούς είτε αποκτώνται εξωγενώς μέσω των χεριών του υγειονομικού προσωπικού ή του νοσοκομειακού περιβάλλοντος (Logan et al., 2020). Πέρα από την εντερική υπερανάπτυξη, μερικά *Candida* spp. μολύνουν τους ασθενείς κυρίως μέσω του δέρματος. Σημειωτέον, ένα ενοχλητικό μέλος του γένους είναι το *Candida auris*, το οποίο τράβηξε την προσοχή κατά την τελευταία δεκαετία. Έγινε ένα ανθεκτικό νοσοκομειακό παθογόνο, ικανό να αντέχει σε υψηλές θερμοκρασίες (>40°C) και σε περιβάλλοντα πλούσιο σε αλατούχο διάλυμα και να ανέχεται απολυμαντικά και αντιμυκητιακά.

Μπορεί να επιβιώσει σε άψυχες επιφάνειες για εβδομάδες και να αποικίσει το δέρμα και τις μύες των ασθενών για μήνες, επιτρέποντας την οριζόντια εξάπλωση του παθογόνου σε άλλους ασθενείς και προκαλώντας εξάρσεις. Ένα ενδιαφέρον ζήτημα σχετικά με το *Candida auris* (*C. auris*) είναι η εσφαλμένη ταυτοποίησή του ως άλλου λιγότερο ανθεκτικού *Candida* spp., γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλη αντιμυκητιακή θεραπεία και θεραπευτική αποτυχία, καθώς σχεδόν όλα τα στελέχη του *C. auris* είναι ανθεκτικά σε τουλάχιστον μία κατηγορία αντιμυκητιασικών, και περισσότερο από το 90% είναι ανθεκτικά στη φλουконаζόλη (Garcia-Bustos et al., 2021).

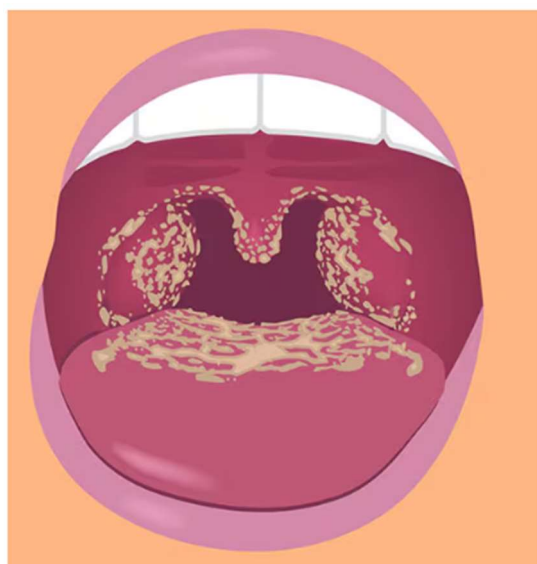


Εικόνα 2.2 Μύκητας Candida Auris - Μόλυνση δέρματος

Η διεισδυτική καντιντίαση είναι μόλυνση από είδη *Candida* σε φυσιολογικά αποστειρωμένη περιοχή (λοιμώξη σε βάθος) ή λοίμωξη της κυκλοφορίας του αίματος (καντιναιμία). Βαθείς λοιμώξεις και καντιναιμία μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα ή ανεξάρτητα. Ο αποικισμός *Candida*, ιδιαίτερα όταν είναι εκτεταμένος, συνήθως προηγείται της μόλυνσης και διαγιγνώσκεται σε περίπου τους μισούς ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) εάν ακολουθηθεί ενεργά (Alenazy et al., 2021). Οι ασθενείς με COVID-19, όταν εξετάζονται με μεταγονιδιωματική αλληλουχία κυνηγετικών όπλων, παρουσιάζουν συχνά αλλοιωμένο μυκοβίωμα κοπράνων εμπλουτισμένο με μέλη του γένους *Candida*, όπως *Candida albicans* και *C. auris*. Αυτή η δυσβίωση του εντέρου μπορεί να επιμείνει για έως και 12 ημέρες μετά την έξοδο. Σε σοβαρή λοίμωξη COVID-19, η ποικιλομορφία του εντερικού μυκοβιώματος μπορεί να μειωθεί για μήνες. Ωστόσο, η σχετική αφθονία των *Candida spp.* μπορεί να επιμείνει παρά την ανάκτηση μυκοβίωσης, ενώ το μυκοβίωμα πολλών ασθενών κυριαρχείται από το *C. albicans*. [10] Η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, η οποία αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19, μπορεί να προδιαθέτει σε πρωτοφανείς λοιμώξεις λόγω πολυανθεκτικών βακτηρίων και μυκήτων που βρίσκονται στη χλωρίδα του ασθενούς ή υπάρχουν στο περιβάλλον του θαλάμου και της ΜΕΘ (Nandi et al., 2023).

Η συχνότητα της καντιναιμίας στο συνολικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1,7 έως 10 επεισόδια ανά 100.000 κατοίκους και η *Candida* είναι μία από τις δέκα κύριες αιτίες λοιμώξεων του αίματος στις ανεπτυγμένες χώρες. Υπολογίζεται ότι το 33-55% όλων

των επεισοδίων καντινταιμίας συμβαίνουν σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και σχετίζονται με ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται από 5% έως 71%. Ο μύκητας *Candida* μπορεί να έχει ενδογενή ή εξωγενή προέλευση και τα τελευταία χρόνια ένα αυξανόμενο ποσοστό επεισοδίων καντινταιμίας έχει προκληθεί από είδη *Candida* εκτός από το *albicans* (Bouza & Muñoz, 2008).



Εικόνα 2.3 Μολύνσεις *Candida* του στόματος, του λαιμού και του οισοφάγου (*Candida Fungus*)

Οι πιο σημαντικές ανεξάρτητες παθήσεις που προδιαθέτουν για καντινταιμία σε ασθενείς ΜΕΘ περιλαμβάνουν προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, ενδοαγγειακούς καθετήρες, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, παρεντερική διατροφή, αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ, χρήση κορτικοστεροειδών και αποικισμός του βλεννογόνου με *Candida*. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς ΜΕΘ με αποικισμό *Candida* του βλεννογόνου, ιδιαίτερα εάν είναι πολυεστιακοί, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για επεμβατική καντιντίαση και ότι ο αποικισμός επιλέγει έναν πληθυσμό επιδεκτικό αντιμυκητιασικής προφύλαξης ή εμπειρικής θεραπείας. Η καντινταιμία στις ΜΕΘ σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κόστους νοσηλείας και της διάρκειας νοσηλείας (Bouza & Muñoz 2 008).

Η πανδημία COVID-19 έχει οδηγήσει σε άνευ προηγουμένου προκλήσεις στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και ο COVID-19 έχει συνδεθεί με δευτερογενείς λοιμώξεις. Η καντινταιμία, μια μυκητιασική λοίμωξη που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη, έχει περιγραφεί σε ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρό COVID-19.



Ωστόσο, οι μελέτες για την καντινταιμία και τη συνλοίμωξη COVID-19 έχουν περιοριστεί σε μέγεθος δείγματος και γεωγραφικό εύρος (Seagle et al., 2022).

**2.2 Νοσηρότητα και θνησιμότητα της καντινταιμίας στην Ευρώπη**  
Η καντινταιμία αποτελεί σοβαρό κίνδυνο για τους νοσηλευόμενους ασθενείς, αλλά τα ευρωπαϊκά επιδημιολογικά δεδομένα περιορίζονται σε εθνικές μελέτες που επικεντρώνονται στη Βόρεια Ευρώπη, σε προγράμματα παρακολούθησης βάσει πληθυσμού ή σε μελέτες που διεξάγονται σε διαφορετικές τοπικές περιοχές. Στόχος ήταν η παροχή σύγχρονων δεδομένων σχετικά με τη συνολική επιβάρυνση και την επιδημιολογική εξέλιξη της καντινταιμίας στην Ευρώπη. Μια αναζήτηση πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Φεβρουάριο του 2019. Συλλέχθηκαν κατάλληλα δεδομένα σχετικά με τις συνολικές περιπτώσεις, τη διάρκεια της μελέτης, τη συχνότητα εμφάνισης, την κατανομή των ειδών ή/και τα ποσοστά θνησιμότητας. Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση για τη συγκέντρωση μεμονωμένων μελετών. Η ετερογένεια εξετάστηκε χρησιμοποιώντας τη στατιστική I<sup>2</sup>. Πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί της ομαδοποιημένης επίπτωσης και των ποσοστών θνησιμότητας, ανάλυση υποομάδων ανά γεωγραφική προέλευση, περίοδο μελέτης και σενάρια. Η ημερήσια επίπτωση της καντινταιμίας και τα ποσοστά θνησιμότητας στην Ευρώπη προέκτασαν. Χρησιμοποιήθηκαν συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για τον προσδιορισμό της επίπτωσης και της θνησιμότητας της καντινταιμίας στην ευρωπαϊκή περιοχή των Ηνωμένων Εθνών (Koehler et al., 2019).

Τα πλήρη σύνολα δεδομένων κατηγοριοποιήθηκαν σε επιδημιολογικές μελέτες με βάση τον πληθυσμό και σε νοσοκομειακές μελέτες και αναλύθηκαν ξεχωριστά. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων για γεωγραφικές κατανομές και εξαρτώμενες από το χρόνο εξελίξεις. Σε μελέτες με βάση τον πληθυσμό, 43'799 περιπτώσεις αποκαλύπτοντας ένα συνολικό ποσοστό επίπτωσης 3,88/100 000. Το υψηλότερο ομαδοποιημένο ποσοστό επίπτωσης παρατηρήθηκε στις μονάδες εντατικής θεραπείας (5. εισαγωγές, ποσοστό θνησιμότητας 30ης ημέρας 37%), ακολουθούμενα από τα κέντρα τριτοβάθμιας περίθαλψης (0,96/1000 εισαγωγές, συγκεντρωτικό ποσοστό θνησιμότητας 30ης ημέρας 38%) και τη μικτή ομάδα των εκπαιδευτικών και γενικών νοσοκομείων (0,52/1000 εισαγωγές, ομαδοποιημένο ποσοστό θνησιμότητας 30ης ημέρας 37 %). Η ευρωπαϊκή επίπτωση της καντινταιμίας υπολογίστηκε σε περίπου 79 περιπτώσεις την ημέρα, εκ των οποίων εκτιμάται ότι 29 ασθενείς μπορεί να έχουν θανατηφόρο έκβαση την Ημέρα 30. Τα συγκεντρωμένα ποσοστά επίπτωσης, η κατανομή των ειδών και η έκβαση της καντινταιμίας διαφέρουν σημαντικά μεταξύ

κλινικών ομάδων, ευρωπαϊκών περιοχών και με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήσαμε ένα αυξανόμενο συνολικό ποσοστό επίπτωσης της καντινταιμίας και ένα υψηλότερο ποσοστό *Candida spp.* εκτός από το *C. albicans* την τρέχουσα δεκαετία σε δεδομένα με βάση τον πληθυσμό (Koehler et al., 2019).

Η καντινταιμία, η παρουσία του είδους *Candida* στο αίμα, είναι μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και σε όσους νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα της καντινταιμίας έχει αυξηθεί. Αν και η αντιμετώπισή του εξελίσσεται συνεχώς, η θνησιμότητα των ασθενών με αυτή την πάθηση έχει επίσης αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου, κυμαινόμενη από τουλάχιστον 20% σε θαλάμους εκτός ΜΕΘ έως >60% στη ΜΕΘ, με διακυμάνσεις που μπορεί να οφείλεται στις υποκείμενες συννοσηρότητες του υπό εξέταση δείγματος. Τα διαθέσιμα δεδομένα υπογραμμίζουν τη σοβαρότητα αυτής της απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης του αίματος. Οι ασθενείς με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) έχουν πολλούς λόγους να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για καντινταιμία, όπως η ιατρογενής ανοσοκαταστολή, άλλες λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος κυρίως λόγω βακτηρίων και των σχετικών υψηλών ποσοστών χρήσης αντιβιοτικών και αγγειακοί καθετήρες. Επιπλέον, οι σοβαρά άρρωστοι ασθενείς με COVID-19 διατρέχουν ακόμη υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καντινταιμία λόγω της ανάγκης για διαχείριση εντατικής θεραπείας (Colaneri et al., 2023). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με σοβαρό COVID-19 μπορεί να παρουσιάζουν εξαιρετικά υψηλή συχνότητα καντινταιμίας και σχετικής θνησιμότητας. Αν και αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της καντινταιμίας σε ασθενείς με COVID-19, η θνησιμότητα δεν έχει ακόμη διερευνηθεί επαρκώς. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με αυτό το θέμα έχουν χρησιμοποιήσει μικρά μεγέθη δειγμάτων και έχουν διεξαχθεί σε μεμονωμένα κέντρα, καθιστώντας δύσκολη την εκτίμηση της θνησιμότητας λόγω COVID-19 και της καντινταιμίας με ακρίβεια. Η γνώση του αντίκτυπου αυτών των καταστάσεων στη θνησιμότητα και τη διάρκεια παραμονής των ασθενών είναι σημαντική για την ενημέρωση της ανάγκης για τακτικά προληπτικά μέτρα (Colaneri et al., 2023). Συγκεντρώθηκαν δεδομένα σχετικά με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και τη θνησιμότητα 30 ημερών και τη διάρκεια παραμονής. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδας για την αξιολόγηση των πηγών ετερογένειας. Είκοσι έξι άρθρα από τα αρχεία του 1915 που ανακτήθηκαν κατά τη διάρκεια της έρευνας συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση. Η συγκεντρωτική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν

62,62% (95% CI, 54,77% έως 69,86%), ενώ η θνησιμότητα στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν 66,77% (95% CI, 57,70% έως 74,75%). Η συγκεντρωτική διάμεση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 30,41 (95% CI, 12,28 έως 48,55) ημέρες, ενώ η συγκεντρωτική διάμεση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 28,28 (95% CI, 20,84 έως 35,73) ημέρες. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν υψηλή θνησιμότητα σε ασθενείς με καντινταιμία και COVID-19, υποδηλώνοντας την ανάγκη λήψης μέτρων προληπτικού ελέγχου για την πρόληψη αυτής της απειλητικής για τη ζωή κατάστασης (Colaneri et al., 2023).

### 2.3 Επίπτωση και έκβαση της διηθητικής καντιντίασης σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) στην Ευρώπη

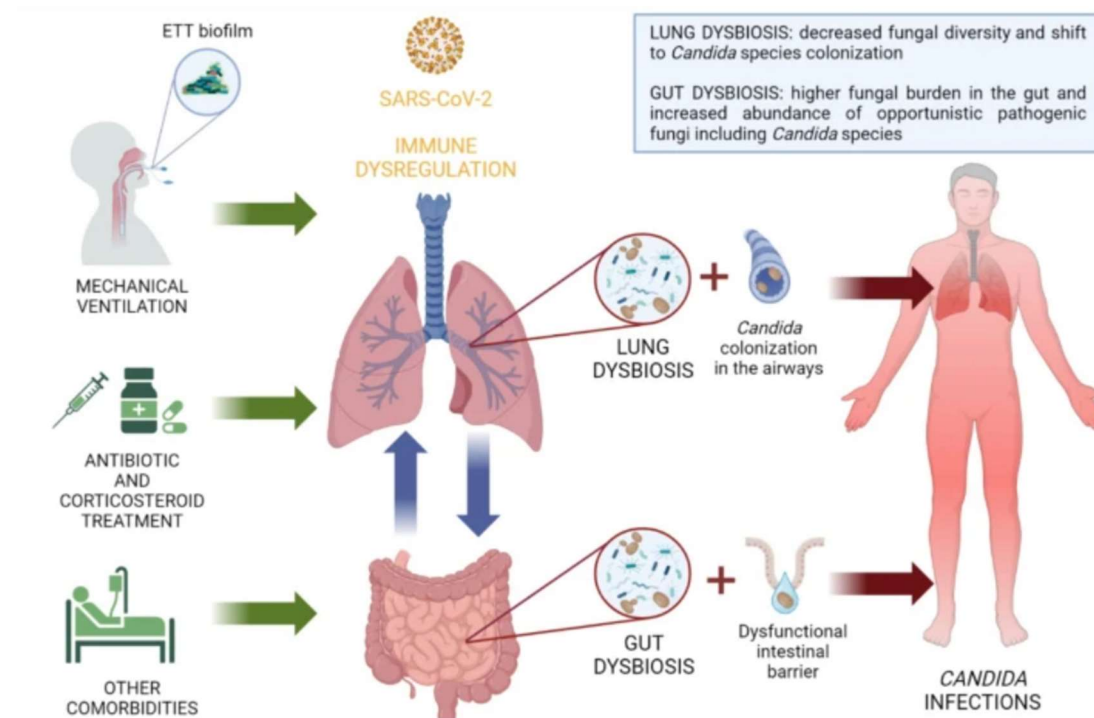
Διεξήχθη μια πολυεθνική, πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη σε 23 ΜΕΘ σε 9 ευρωπαϊκές χώρες, που αντιπροσωπεύουν την πρώτη φάση της καντινταιμίας/ενδοκοιλιακή καντιντίαση (IC) στο ευρωπαϊκό πρόγραμμα ΜΕΘ (EUCANDICU). Με βάση την έκθεσή μας, η συχνότητα της IC στις ευρωπαϊκές ΜΕΘ ήταν 7,07 επεισόδια ανά 1000 εισαγωγές ΜΕΘ, με ακατέργαστη θνησιμότητα 30 ημερών 42%. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με εκείνα της μελέτης EPIC II μεγάλης επιπολασμού, η οποία ανέφερε προηγουμένως επικράτηση 6,87 επεισοδίων καντινταιμίας ανά 1000 ασθενείς ΜΕΘ, αν και καταγράψαμε ελαφρώς χαμηλότερη σωρευτική επίπτωση καντινταιμίας (5,52 επεισόδια ανά 1000 εισαγωγές στη ΜΕΘ) (Bassetti et al., 2019).

Επιπλέον, η ανάλυσή έδειξε δύο παράγοντες κεντρικού επιπέδου που μπορεί να επηρεάσουν τα τοπικά περιστατικά: (i) τον τύπο της ΜΕΘ, με τις ιατρικές ΜΕΘ να συνδέονται με αυξημένη επίπτωση έναντι των χειρουργικών ΜΕΘ σε συγκρίσεις υποομάδων και (ii) την παρουσία τυχαίας -μεταβλητότητα κέντρου, αν και πιθανόν να βασίζεται εν μέρει σε ανεξερεύνητους αλλά εξαντλητικούς παράγοντες σε επίπεδο κέντρου. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ορισμένοι ανεξερεύνητοι παράγοντες κεντρικού επιπέδου (π.χ. αθροιστικές ημέρες σε κίνδυνο, πολιτικές αντιμυκητιασικής προφύλαξης), μαζί με τον χαμηλό αριθμό (και επομένως χαμηλή γενίκευση) των θαλάμων ΜΕΘ που περιλαμβάνονται στη σύγκριση της υποομάδας χειρουργική έναντι ιατρικής (3 έναντι 5, αντίστοιχα), θα μπορούσε να έχει επηρεάσει την απροσδόκητη αλλά σημαντική παρατήρηση μιας χαμηλότερης σωρευτικής επίπτωσης IC σε χειρουργικές ΜΕΘ, η οποία απαιτεί μελλοντικές επιβεβαιωτικές μελέτες που να αντιμετωπίζουν ειδικά αυτήν την πτυχή (Bassetti et al., 2019).

Σε μια δευτερεύουσα ανάλυση, επιβεβαιώσαμε τη σημασία των βασικών παραγόντων (ηλικία, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια) και τη σοβαρότητα της νόσου/κλινικής εμφάνισης (βαθμολογία SOFA, σηπτικό σοκ) στη δυσμενή επιρροή της πρόγνωσης της IC που αποκτήθηκε από τη ΜΕΘ. Παράλληλα, απαιτούνται ειδικές μελέτες και μοντέλα που στοχεύουν κυρίως στην αξιολόγηση αυτών των μεταβλητών για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση της επίδρασής τους. Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι ο περιορισμένος αριθμός αξιολογημένων, πιθανών προγνωστικών κεντρικού επιπέδου της σωρευτικής επίπτωσης. Περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ΜΕΘ είναι απαραίτητες για να επιτραπεί η συμπερίληψη περισσότερων μεταβλητών στο μοντέλο (Bassetti et al., 2019).

#### 2.4 Επίπτωση και χαρακτηριστικά καντινταιμίας σε ασθενείς με νόσο COVID-19

Οι ασθενείς με COVID-19 στη ΜΕΘ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καντινταιμίας λόγω της έκθεσης σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία., Στην πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, η χρήση κορτικοστεροειδών, η παρουσία σήψης και η ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα σε ασθενείς με καντινταιμία. Η καντινταιμία με υψηλή θνησιμότητα είναι ένα πιο σοβαρό πρόβλημα για τους ασθενείς με COVID-19 λόγω της αυξημένης επίπτωσής της, της πρώιμης εμφάνισής της και του υψηλότερου ποσοστού θνησιμότητας (Kayaaslan et al., 2021).



Εικόνα 2.4 Συσχέτιση συμπτωμάτων Candida με Covid-19

Στην Ιταλία πραγματοποιήθηκε έρευνα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης και τα χαρακτηριστικά της καντινταιμίας ασθενών με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο λοίμωξη από κορωνοϊό. Συμπεριλάβαμε ασθενείς με καντινταιμία που νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο San Raffaele (Μιλάνο, Ιταλία) με COVID-19 από τις 15 Φεβρουαρίου 2020 έως τις 30 Ιουνίου 2020 και ασθενείς που νοσηλεύονται για οποιοδήποτε λόγο από την 1η Ιανουάριος 2017 έως 31 Δεκεμβρίου 2017 (Mastrangelo et al., 2021).

Το ποσοστό επίπτωσης της καντινταιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με COVID-19 (10,97 [6,79–16,76] έναντι 1,48 [1,10–1,95] περιπτώσεις ανά 10.000 PDFU,  $P < .001$ ). Η *Candida albicans* ήταν το πιο συχνά εμπλεκόμενο παθογόνο, παρόλο που δεν ήταν *albicans Candida spp.* ανιχνεύθηκαν σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (33,3% έναντι 47,1%,  $P = 0,285$ ). Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα και ενδοφθαλμίτιδα σπάνια εμφανίστηκαν. Η κάθαρση της καντινταιμίας επιτεύχθηκε στους περισσότερους ασθενείς (71,4% έναντι 72,5%,  $P = 0,923$ ), αλλά η συνολική θνησιμότητα ήταν υψηλή (57,1% έναντι 58,8%·  $P = 0,895$ ) (Mastrangelo et al., 2021). Οι ασθενείς με COVID-19 είχαν χαμηλότερο μέσο δείκτη συννοσηρότητας Charlson και δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στην προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, αντιμυκητιασικών παραγόντων, παρεντερικής διατροφής ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά προδιαθέτουν για καντινταιμία, εκτός από ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών

με συμπαγείς κακοήθειες και πρόσφατες χημειοθεραπείες στην ιστορική κοόρτη. Οι ασθενείς με COVID-19 ήταν πιο πιθανό να βρίσκονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ; 66,7% έναντι 29,4%;  $P = 0,003$ ) και να υποβληθούν σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (61,1% έναντι 32,7%·  $P = 0,035$ ). το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν γλυκοκορτικοειδή δεν ήταν διαφορετικό (44,4% έναντι 30,6%,  $P = 0,291$ ). Όταν υπολογίστηκε μόνο για ασθενείς ΜΕΘ, το ποσοστό επίπτωσης καντινταιμίας ήταν ακόμα σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με COVID-19 (81,68 [44,46– 137,10] έναντι 14,46 [8,09–23,84] περιπτώσεις ανά 10.000 PDFU·  $P = < .001$ ). Οι περιορισμοί αυτής της εργασίας περιλαμβάνουν τον μονοκεντρικό αναδρομικό σχεδιασμό και το περιορισμένο μέγεθος δείγματος (Mastrangelo et al., 2021).

Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καντινταιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με μια ιστορική κοόρτη εκτός του COVID-19. Δεν βρήκαμε ανισορροπία σε αρκετούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία, με αξιοσημείωτη εξαίρεση το υψηλότερο ποσοστό ασθενών στη ΜΕΘ και σε ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες στην κοόρτη COVID-19 (Mastrangelo et al., 2021).

## 2.5 Επιδημιολογική κατάσταση και ετοιμότητα καντινταιμίας στην Ευρώπη

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC) διεξήγαγε δύο έρευνες συλλέγοντας πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογική κατάσταση, την εργαστηριακή ικανότητα και την ετοιμότητα για το *Candida auris* στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΕ/ΕΟΧ) για τις περιόδους 2013 έως 2017 και Ιανουαρίου 2018 έως τον Μάιο του 2019, αλλά αυτές οι πληροφορίες δεν ενημερώθηκαν μετά την έναρξη της πανδημίας COVID-19. Η προσοχή στο *C. auris* δόθηκε ξανά μετά από ένα μεγάλο ξέσπασμα που έπληξε τις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης σε δύο περιοχές της Ιταλίας, με αποτέλεσμα την έναρξη μιας τρίτης έρευνας για το *C. auris* τον Απρίλιο του 2022 για την ενημέρωση των πληροφοριών σχετικά με την επιδημιολογική κατάσταση και τις προσπάθειες ελέγχου για *C. auris* στην ΕΕ (απαντήσεις στην έρευνα ελήφθησαν και από τις 30 προσκεκλημένες χώρες της ΕΕ) (Kohlenberg et al., 2022).

Συνδυάζοντας δεδομένα από τις τρεις έρευνες, 1.812 κρούσματα *C. auris* αναφέρθηκαν από 15 χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ από το 2013 έως το 2021. Οι αριθμοί κρουσμάτων ανά χώρα και έτος φαίνονται στον Πίνακα 1. Ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων σχεδόν διπλασιάστηκε μεταξύ του 2020 (αναφέρθηκαν 335 περιπτώσεις κατά οκτώ χώρες) και το 2021 (655 περιπτώσεις που αναφέρθηκαν από 13 χώρες) και ήταν σημαντικά

υψηλότερες από ό,τι τα προηγούμενα έτη (Πίνακας 1, Σχήμα 1). Για τις περισσότερες περιπτώσεις, αναφέρθηκε μεταφορά ( $n = 1.146, 63,2\%$ ), ενώ κυκλοφορία αίματος ή άλλος τύπος μόλυνσης αναφέρθηκε για 277 (15,3%) και 186 (10,3%) περιπτώσεις, αντίστοιχα. Για τις υπόλοιπες 203 (11,2%) περιπτώσεις, δεν ήταν διαθέσιμες πληροφορίες για μόλυνση ή μεταφορά. Έντεκα χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ δεν είχαν εντοπίσει κρούσματα *C. auris* μέχρι το 2021 και σε τέσσερις χώρες, πληροφορίες για κρούσματα *C. auris* δεν ήταν διαθέσιμες σε εθνικό επίπεδο (Πίνακας 1). Εκτός από την αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων συνολικά, αυξήθηκε και ο αριθμός των χωρών που ανέφεραν κρούσματα *C. auris*, με μέγιστο αριθμό 13 χωρών που ανέφεραν κρούσματα το 2021 (Kohlenberg et al., 2022).

Οι πληροφορίες για τις περιπτώσεις *C. auris* συλλέχθηκαν για την περίοδο 2013 έως 2021 σε τυποποιημένη μορφή. Ωστόσο, οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εκτός αυτής της περιόδου αναφέρονται στις υποσημειώσεις του Πίνακα 1, εάν πιστεύαμε ότι αντιπροσώπευαν μια σχετική αλλαγή, όπως μια νέα χώρα που επηρεάστηκε ή μια προγενέστερη ημερομηνία ανίχνευσης από ό,τι ήταν γνωστό στο παρελθόν. Πληροφορίες σχετικά με την ταξινόμηση των κρουσμάτων μόλυνσης ή μεταφοράς από *C. auris* ως εισαγόμενα ή τοπικά αποκτηθέντα δεν ήταν διαθέσιμα για 1.758 (97,0%) περιπτώσεις. Σαράντα τέσσερα (2,4%) κρούσματα αναφέρθηκαν ως εισαγόμενα και 10 (0,6%) ως τοπικά αποκτηθέντα (Kohlenberg et al., 2022).

Την περίοδο 2019 έως 2021, πέντε χώρες (Δανία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα και Ιταλία) ανέφεραν 14 κρούσματα *C. auris* που ορίστηκαν ως δύο ή περισσότερα κρούσματα με επιδημιολογική σχέση, με 327 προσβεβλημένους ασθενείς συνολικά. Ο αριθμός των ασθενών που προσβλήθηκαν ανά εστία κυμαινόταν από 2 έως 214 (Kohlenberg et al., 2022).

Το επιδημιολογικό στάδιο διάδοσης του *C. auris* προσδιορίστηκε με βάση την αξιολόγηση των ερωτηθέντων σε αναλογία με μια μεθοδολογία επιδημιολογικής σταδιοποίησης που αναπτύχθηκε προηγουμένως και χρησιμοποιήθηκε για ανθεκτικά σε πολλά φάρμακα βακτήρια όπως τα Enterobacterales που παράγουν καρβαπενεμάση και το *Acinetobacter baumannii* ανθεκτικό στην καρβαπενέμη (Kohlenberg et al., 2022). Έξι χώρες ανέφεραν ότι είχαν εντοπιστεί μόνο εισαγόμενα κρούσματα *C. auris* (στάδιο 1), τέσσερις χώρες ανέφεραν σποραδικά κρούσματα που αποκτήθηκαν τοπικά ή άγνωστης προέλευσης (στάδιο 2), τρεις χώρες ανέφεραν σποραδικές εστίες χωρίς ή με περιορισμένη μόνο εξάπλωση μεταξύ των εγκαταστάσεων (στάδιο 3), δύο χώρες ανέφεραν κρούσματα με επαληθευμένη ή εύλογη εξάπλωση μεταξύ των

εγκαταστάσεων (στάδιο 4) και μία χώρα ανέφερε περιφερειακή ενδημικότητα (στάδιο 5) (Εικόνα 2). Αυτή η σταδιοποίηση παρέχει ένα στιγμιότυπο της επιδημιολογικής κατάστασης τη στιγμή της έρευνας και μπορεί να μην είναι ενδεικτική της έκτασης της μελλοντικής διάδοσης του *C. auris* εντός των χωρών, ειδικά εντός των χωρών στα στάδια 1-3 με λίγα επί του παρόντος κρούσματα (Kohlenberg et al., 2022).

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας δείχνουν ότι κρούσματα και κρούσματα με *C. auris* εμφανίστηκαν σε αρκετές χώρες της ΕΕ μέσα σε λίγα μόνο χρόνια μετά την αναφορά των πρώτων κρουσμάτων στην ΕΕ. Υπάρχουν πλέον ενδείξεις εξάπλωσης του *C. auris* μεταξύ εγκαταστάσεων σε δύο χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ και το *C. auris* αξιολογήθηκε ως ενδημικό σε τουλάχιστον μία περιοχή σε μία χώρα, ενώ τα κρούσματα δεν εμφανίζονται πλέον ως μέρος περιορισμένων εστιών. Το υψηλό ποσοστό περιπτώσεων χωρίς πληροφορίες σχετικά με την εισαγωγή ή την τοπική απόκτηση ακόμη και σε χώρες με διαθέσιμες πληροφορίες υπογραμμίζει την ανάγκη βελτίωσης της παρακολούθησης και της επιτήρησης. Η αναφερόμενη διαπεριφερειακή εξάπλωση καθώς και η περιφερειακή ενδημικότητα σε μια χώρα δείχνουν ότι το *C. auris* βρίσκεται στη διαδικασία να καθιερωθεί ως παθογόνος παράγοντας που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη στην ΕΕ. Συνεπώς, η επιτήρηση σε ευρωπαϊκό επίπεδο πρέπει να βελτιωθεί με ορισμούς περιπτώσεων και τυποποιημένη και τακτική αναφορά βάσει περιπτώσεων (Kohlenberg et al., 2022)..

## 2.6 Συχνότητα καντιναιμίας σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης με την πανδημία COVID-19 στην Λατινική Αμερική

Σε νοσοκομεί της Βραζιλίας, συγκρίναμε τη συχνότητα εμφάνισης καντιναιμίας σε 2 περιόδους: από τον Ιανουάριο 2019 έως τον Φεβρουάριο του 2020 (περίοδος 1) και από τον Μάρτιο έως τον Σεπτέμβριο του 2020 (περίοδος 2). Διαγνώσαμε 41 επεισόδια καντιναιμίας, 16 την περίοδο (1) και 25 την περίοδο (2) (9 ασθενείς με COVID-19). Σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς COVID-19, οι ασθενείς με καντιναιμία με COVID-19 ήταν πιο πιθανό να βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό (100% έναντι 34,4%,  $P < .001$ ) (Nucci et al., 2021).

Ο διάμεσος αριθμός μηνιαίων εισαγωγών στην περίοδο (1) και (2) ήταν 723 και 523, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης καντιναιμίας (ανά 1000 εισαγωγές) ήταν (Nucci et al., 2021):

- 1,54 την περίοδο (1)
- 7,44 την περίοδο (2)



- η συχνότητα εμφάνισης καντινταιμίας (ανά 1000 εισαγωγές) ήταν 4,76 αν λάβουμε υπόψη μόνο τις περιπτώσεις καντινταιμίας σε ασθενείς χωρίς COVID-19,
- 2,68 εάν λάβουμε υπόψη μόνο τις περιπτώσεις καντινταιμίας σε ασθενείς με COVID-19 και
- 14,80 λαμβάνοντας υπόψη μόνο τις εισαγωγές ασθενών με COVID-19

Συμπερασματικά, η αύξηση της συχνότητας της καντινταιμίας στο νοσοκομείο μας μπορεί να αποδοθεί σε 2 παράγοντες: τη μείωση του αριθμού των εισαγωγών (παρονομαστής) και την εμφάνιση καντινταιμίας σε ασθενείς με COVID-19 (Nucci et al., 2021).

Οι διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις (IFI) είναι επείγουσες επιπλοκές του COVID-19. Πραγματοποιήθηκε μια ένθετη μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα όλων των ασθενών με COVID-19 στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) που ανέπτυξαν οποιοδήποτε IFI και αντιστοιχούσαν ελέγχους ηλικίας και φύλου για σύγκριση (1:1) για την αξιολόγηση παραγόντων που σχετίζονται με το IFI. Έγιναν περιγραφικές και συγκριτικές αναλύσεις και συγκρίθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για το IFI με τους ελέγχους. Σχετικά με τα αποτελέσματα, βρέθηκε συνολικός επιπολασμός IFI (Roman-Montes et al, 2023):

- 9,3% σε ασθενείς με COVID-19 στη ΜΕΘ,
- 5,6% στην πνευμονική ασπεργίλλωση που σχετίζεται με COVID-19 (CAPA),
- 2,5% στη διηθητική καντιντίαση (IC)

Οι ασθενείς με IFI είχαν αυξημένη συχνότητα χρήσης αγγειοσυσπαστικών, τραυματισμό του μυοκαρδίου και πιο εμπειρική χρήση αντιβιοτικών. Η CAPA ταξινομήθηκε ως πιθανή στο 68% και στο 32% ως πιθανή με συναινετικά κριτήρια ECMM/ISHAM και βρέθηκε το 57,5% της θνησιμότητας. Η καντινταιμία ήταν συχνότερη για το ξέσπασμα της ανθεκτικής στη φλουκοναζόλη *C. parapsilosis* στις αρχές της πανδημίας, με θνησιμότητα 28% (Roman-Montes et al, 2023).

## 2.7 Παράγοντες κινδύνου και κλινικά αποτελέσματα της καντινταιμίας που σχετίζεται με τη σοβαρή COVID-19

Από την ανακήρυξή του ως πανδημία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τον Μάρτιο του 2020, ο COVID-19 έχει ξεπεράσει τα 444 εκατομμύρια κρούσματα και είχε ως αποτέλεσμα πάνω από 5,9 εκατομμύρια θανάτους στις αρχές Μαρτίου 2022. Ενώ έχουν γίνει βήματα προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων, των αντικών και των αντιφλεγμονωδών

φαρμάκων, υπάρχουν πολλά που πρέπει να γίνουν κατανοητά σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με COVID-19 (Dixit et al., 2022).

Οι δευτερογενείς λοιμώξεις αποτελούν σοβαρή ανησυχία σε ασθενείς με παρατεταμένη ασθένεια. Η έρευνα σχετικά με τις δευτερογενείς λοιμώξεις στο COVID-19 επικεντρώθηκε αρχικά στις βακτηριακές λοιμώξεις, αλλά η προσοχή στη συνάφεια της δευτερογενούς μυκητιασικής λοίμωξης στη διαχείριση του COVID-19 αυξάνεται. Η καντιναιμία σε ασθενείς με COVID-19 έχει αναφερθεί σε ποικίλα ποσοστά, που κυμαίνονται από 0,8% έως 14%, που είναι τριπλάσιο έως οκτώ φορές από αυτό που αναφέρθηκε σε ιστορικούς, μη-COVID-19 πληθυσμούς. Επιπλέον, σε ασθενείς με COVID-19 με δευτεροπαθή καντιναιμία, τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από 40% έως 70%, υπογραμμίζοντας την επείγουσα ανάγκη για καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ αυτών των λοιμώξεων (Dixit et al., 2022).

Η έγκαιρη αναγνώριση της καντιναιμίας έχει από καιρό αναγνωριστεί ως το κλειδί για την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τα μοναδικά χαρακτηριστικά, τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου για μυκητιακή συνλοίμωξη μεταξύ των ασθενών με COVID-19. Πολλοί παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για καντιναιμία είναι παρόντες σε ασθενείς με σοβαρή και κρίσιμη νόσο COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, της κρίσιμης ασθένειας, της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και της παρουσίας κεντρικών φλεβικών καθετήρων (9). Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν υπάρχουν μοναδικοί παράγοντες κινδύνου για μυκητιασικές συν-λοιμώξεις μεταξύ ασθενών με COVID-19. Η μελέτη στοχεύει στην περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών, των εκβάσεων και των παραγόντων κινδύνου καντιναιμίας σε ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρό COVID-19 (Dixit et al., 2022).

Διεξήχθη μια πολυκεντρική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου ασθενών με σοβαρή COVID-19 για την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου και κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που ανέπτυξαν καντιναιμία μεταξύ Αυγούστου 2020 και Αυγούστου 2021. Ανασκόπηση γραφήματος που αξιολογεί δημογραφικά στοιχεία ιδρύματος και ασθενών, κλινικά και μυκητολογικά χαρακτηριστικά, ταυτόχρονες παρεμβάσεις (αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, παρεντερική διατροφή, βαθμός υποστήριξης οξυγόνου, μηχανικός αερισμός, χειρουργική επέμβαση), θεραπευτικά σχήματα και αποτελέσματα (διάρκεια παραμονής και διάθεση εξιτηρίου) Συνολικά 275 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 91 ασθενών με σοβαρή

COVID-19 και επακόλουθη καντινταιμία και 184 με σοβαρό COVID-19 χωρίς καντινταιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν αντιβιοτικά πριν από το επεισόδιο καντινταιμίας (93%), ενώ περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών έλαβαν βιολογικά για τον COVID-19. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στις περιπτώσεις σε σύγκριση με τους ελέγχους (68% έναντι 40%,  $p < 0,01$ ). Η *Candida albicans* ήταν η πιο κοινή (53%), ακολουθούμενη από την *C. glabrata* (19%). Η χρήση κεντρικών γραμμών, βιολογικών και παραλυτικών ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία. Η καντινταιμία μετά τη μόλυνση από τον COVID-19 είναι μια ανησυχία που απαιτεί κλινική εξέταση και παρακολούθηση του ασθενούς. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καντινταιμίας στο πλαίσιο της λοίμωξης από COVID-19 είναι σε μεγάλο βαθμό συνεπείς με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για καντινταιμία σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Dixit et al., 2022)..

## 2.8 Μέτρα ατομικής προστασίας σε περιπτώσεις COVID-19 και καντινταιμίας

Ο ιός SARS-CoV-2 και η ασθένεια που προκαλεί έχει δημιουργήσει μια παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία μετά την πρώτη εμφάνισή του τον Δεκέμβριο του 2019. Μέχρι τις αρχές Ιουνίου 2020 υπήρχαν περισσότερα από 6,4 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα και έχουν αναφερθεί 385.000 θάνατοι παγκοσμίως. Αυτός ο εξαιρετικά μεταδοτικός ιός ενέχει σημαντικό αλλά σε μεγάλο βαθμό αποτρέψιμο κίνδυνο για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας (Health Care Workers) (Tabah et al., 2020).

Σε ορισμένες περιοχές, οι εργαζόμενοι του υγειονομικού τομέα αποτελούν έως και το 11% όλων των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19 με αυξανόμενο αριθμό επαγγελματικών θανάτων που αναφέρονται. Η χρήση ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού (ΜΑΠ – Μέτρα Ατομικής Προστασίας) μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο μόλυνσης που σχετίζεται με τη φροντίδα ασθενών με COVID-19. Παρόλο που υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για τα ΜΑΠ που προσφέρουν την καλύτερη προστασία, η εκπαίδευση στο φορώντας και στο τέρμα, η προσομοίωση και οι οδηγίες πρόσωπο με πρόσωπο είναι πιθανώς ωφέλιμες (Tabah et al., 2020).

Ως αποτέλεσμα της επάρκειας των οδηγιών, της διαθεσιμότητας δοκιμών προσαρμογής και των περιορισμών εφοδιασμού, το HCW ενδέχεται να μην χρησιμοποιεί ΜΑΠ σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες. Αναφορές για σπανιότητα και μη διαθεσιμότητα ΜΑΠ εμφανίζονται παγκοσμίως. Οι εργαζόμενοι του υγειονομικού τομέα αναφέρουν στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης και στον γενικό Τύπο ότι

καταφεύγουν στην επαναχρησιμοποίηση ΜΑΠ ή στη χρήση οικιακών και ιδιοκατασκευών αντικειμένων αντί για ΜΑΠ. Ενώ υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα αυτών των πρακτικών, μερικές φορές έχει γίνει κατόπιν συμβουλής των εργοδοτών τους ή των οργανώσεων υγείας. Οι φωτογραφίες των προσώπων των εργαζόμενων του υγειονομικού τομέα με μώλωπες από τη χρήση μάσκας για μεγάλες περιόδους έχουν χρησιμοποιηθεί για να απεικονίσουν τις ακραίες συνθήκες εργασίας κατά τη φροντίδα τέτοιων ασθενών. Ενώ ο πόνος, το θερμικό στρες και η απώλεια υγρών με τη χρήση αναπνευστικών συσκευών τροφοδοσίας καθαρισμού αέρα είχαν προβλεφθεί από πειραματικά δεδομένα, δεν υπάρχουν πραγματικές αναφορές για αυτό το ζήτημα κατά τη χρήση ΜΑΠ που είναι διαθέσιμα σε εργαζόμενους του υγειονομικού τομέα (Tabah et al., 2020).

Σε διεθνή έρευνα που πραγματοποιήθηκε, λήφθηκαν 2711 απαντήσεις από 1797 (67%) γιατρούς, 744 (27%) νοσηλευτές και 170 (6%) εργαζόμενοι του υγειονομικού τομέα. Για τη συνήθη περιποίηση, οι περισσότεροι (1557, 58%) φέρεται να χρησιμοποιούσαν μάσκες FFP2/N95, αδιάβροχα μακρυμάνικα φορέματα (1623; 67%) και ασπίδες/ασπίδες προσώπου (1574; 62%). Οι ηλεκτρικοί αναπνευστήρες καθαρισμού αέρα χρησιμοποιήθηκαν τακτικά και για διασωλήνωση μόνο από 184 (7%) και 254 (13%) ερωτηθέντες, αντίστοιχα. Χειρουργικές μάσκες χρησιμοποιήθηκαν για τη συνήθη φροντίδα από 289 (15%) και 47 (2%) για διασωλήνες (Tabah et al., 2020).

Τουλάχιστον ένα κομμάτι τυπικού ΜΑΠ δεν ήταν διαθέσιμο για το 1402 (52%) και 817 (30%) ανέφεραν επαναχρησιμοποίηση ΜΑΠ μιας χρήσης. ΜΑΠ φορέθηκε για διάμεσο 4 ώρες (IQR 2, 5). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΑΠ σχετίστηκαν με μεγαλύτερη διάρκεια βάρδιας και περιελάμβαναν ζέστη (1266, 51%), δίψα (1174, 47%), περιοχές πίεσης (1088, 44%), πονοκεφάλους (696, 28%), αδυναμία χρήσης του μπάνιου (661, 27%) και ακραία εξάντληση (492, 20%). Οι εργαζόμενοι του υγειονομικού τομέα ανέφεραν εκτεταμένες ελλείψεις, συχνή επαναχρησιμοποίηση και δυσμενείς επιπτώσεις που σχετίζονται με τα ΜΑΠ. Απαιτείται επείγουσα δράση από τους διαχειριστές υγειονομικής περίθαλψης, τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, τις κυβερνήσεις και τη βιομηχανία (Tabah et al., 2020).

## 2.9 Επιδημιολογική εκτίμηση και παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα λοιμώξεων Candida

Η καντινταιμία είναι μια από τις λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη και έχει υψηλή θνησιμότητα. Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν

έναν ασθενή να αναπτύξει αυτή τη λοίμωξη εντοπίζονται κυρίως σε ασθενείς μεγαλύτερης σοβαρότητας και το COVID-19 συμβάλλει στον κίνδυνο θανάτου. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου για θνησιμότητα σε ασθενείς με καντινταιμία πριν και κατά τη διάρκεια της εποχής της πανδημίας COVID-19. Αυτή είναι μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στο Instituto Central από το 2016 έως το 2020 σε ασθενείς με καντινταιμία που αξιολογήθηκαν για δημογραφικά δεδομένα, ιατρικό ιστορικό, παράγοντες κινδύνου, μικροβιολογικά δεδομένα, θεραπευτικά μέτρα, συμπληρωματικές εξετάσεις, διαχείριση συσκευής και έκβαση που ορίζεται από θνησιμότητα 30 ημερών. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 170 επεισόδια (58,2% άνδρες, μέση ηλικία 56 έτη) (Araujo et al., 2023).

Η συνολική πυκνότητα εμφάνισης καντινταιμίας ανά 1000 εισαγωγές και ανά 1000 ασθενείς-ημέρες ήταν 1,17 και 0,17, αντίστοιχα, με αύξηση 38% το έτος 2020. Η χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα ήταν η πιο διαδεδομένη κατάσταση (93,5%), ακολουθούμενη από την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών (91,1%). Η χρήση κορτικοστεροειδών κατέλαβε την έβδομη θέση (56,4%). Το *C. albicans* ήταν υπεύθυνο για 71 (41,7%) των απομονώσεων, ακολουθούμενο από το *C. tropicalis* και το *C. glabrata*, με 34 (20%) απομονώσεις το καθένα (Araujo et al., 2023).

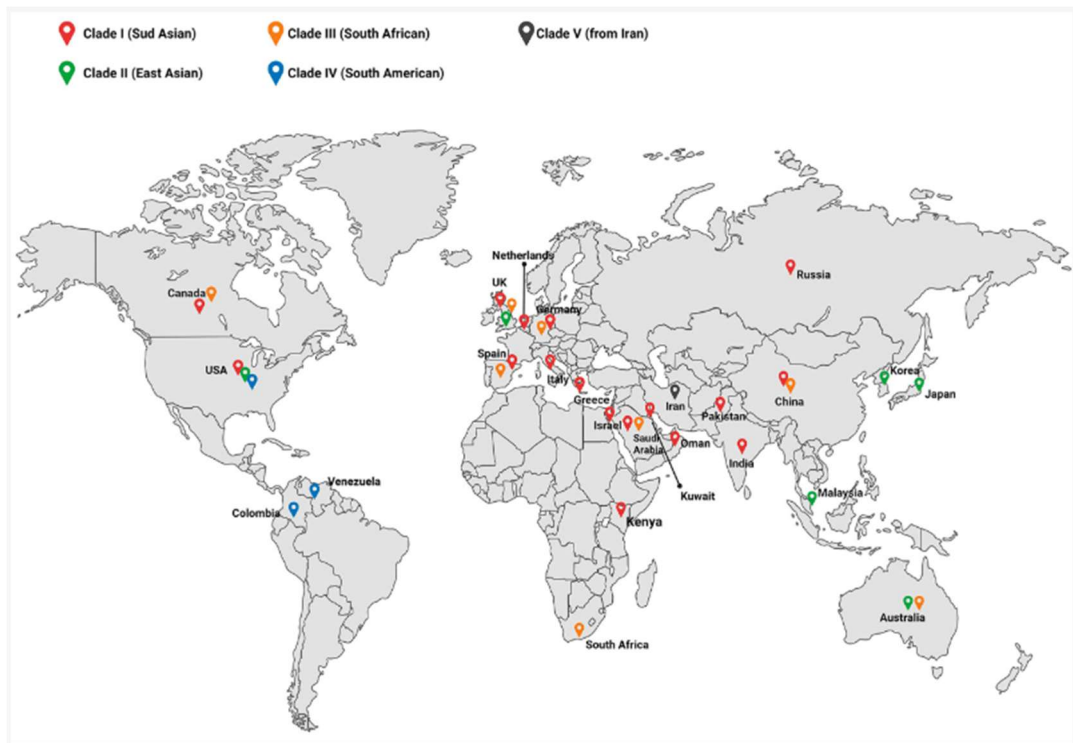
Η εχινοκανδίνη συνταγογραφήθηκε στο 60,1% των περιπτώσεων και η φλουκοναζόλη στο 37%. Το υπερηχοκαρδιογράφημα οδήγησε σε έξι (5,08%) περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας και βυθοσκόπηση με αποτέλεσμα δύο (2,4%) ενδοφθαλμίτιδα. Η θνησιμότητα 30 ημερών ήταν 93/170 (54,7%). Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη θνησιμότητα ήταν η ηλικία (OR 1,03, CI 95% 1,01–1,06), η καρδιακή νόσος (OR 7,51, CI 95% 1,48–37,9), η αιμοκάθαρση (OR 3,68, CI 95% 1,28–10,57) και η χρήση κορτικοστεροειδή (OR 2,83, CI 95% 1,01–7,92). Η πανδημία COVID-19 είχε αντίκτυπο στην αύξηση της συχνότητας της καντινταιμίας. Η επίμονα υψηλή θνησιμότητα υπογραμμίζει την ανάγκη για καλύτερες στρατηγικές διαχείρισης, έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και εγγύηση κατάλληλης θεραπείας (Araujo et al., 2023).

## 2.10 Επιδημίες *Candida Auris* - Τρέχουσα κατάσταση και μελλοντικές προοπτικές

Η *Candida auris* έχει αναγνωρισθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως παθογόνος παράγοντας κρίσιμης προτεραιότητας στην τελευταία λίστα με μύκητες. Οι λοιμώξεις από *C. auris* αναφέρονται στην κυκλοφορία του αίματος και σπανιότερα στο

εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στην κοιλιά, με ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται μεταξύ 30% και 72%. Ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 476 το 2019 σε 1471 το 2021. Ομοίως, στην Ευρώπη, τα αναφερόμενα κρούσματα αυξήθηκαν από 335 σε 655 τη διετία 2020/2021. Μετά από ένα ξέσπασμα στη βόρεια Ιταλία, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω αξιολόγηση κινδύνου το 2022. Το *C. auris* έχει εντοπιστεί σε σχεδόν 100 νοσοκομεία στη Νότια Αφρική, προκαλώντας μεγάλα κρούσματα και αντιπροσωπεύει περίπου το 10% των περιπτώσεων καντιναιμίας. Στην Ινδία, σε 27 μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), το *C. auris* έχει εμπλακεί στο 5% των περιπτώσεων καντιναιμίας (De Gaetano et al. 2024).

Η διάγνωση της λοίμωξης από *C. auris* μπορεί να είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων συμπτωμάτων που είναι αποκλειστικά χαρακτηριστικά αυτού του μυκητιακού παθογόνου. Επιπλέον, το *C. auris* θα πρέπει να περιλαμβάνεται στον κατάλογο των αναφερόμενων παθογόνων που σχετίζονται με λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, καθώς οι αποικισμένοι ασθενείς μπορεί να λειτουργήσουν ως πιθανή πηγή μετάδοσης του *C. auris* σε άλλους ασθενείς εντός των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης και ενδέχεται επίσης να διατρέχουν κίνδυνο διεισδυτικής λοίμωξης. Δύο ξεχωριστές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ βρήκαν χαμηλά ποσοστά μεταφοράς κατά την εισαγωγή, τα οποία εντοπίστηκαν μόνο σε όσους είχαν προηγούμενη έκθεση σε νοσοκομειακό περιβάλλον (De Gaetano et al. 2024). Ένας χάρτης που απεικονίζει την παγκόσμια κατανομή των μεγάλων κλάδων του *C. auris*. Κλάδος I είναι το πιο διαδεδομένο, με περιστατικά που αναφέρθηκαν σε 17 χώρες. Αυτές περιλαμβάνουν την Ινδία, το Κουβέιτ, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ, τον Καναδά, το Ομάν, το Πακιστάν, την Ισπανία, την Κίνα, την Κένυα, τη Ρωσία, το Ισραήλ, τη Γερμανία, την Ολλανδία, την Ελλάδα και την Ιταλία. Κλάδος II εντοπίστηκε στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιαπωνία, την Κορέα, τη Μαλαισία και την Αυστραλία. Κλάδος III αναφέρθηκε σε οκτώ χώρες: Νότια Αφρική, Ηνωμένο Βασίλειο, Κίνα, Γερμανία, Σαουδική Αραβία, Ισπανία, Αυστραλία και Καναδά. Κλάδος IV εντοπίστηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Κολομβία και τη Βενεζουέλα. Αντίθετα, το clade V είναι το μόνο clade που αναφέρεται αποκλειστικά στο Ιράν (De Gaetano et al. 2024).



Εικόνα 2.5 Παγκόσμια κατανομή κλάδων εμφάνισης *Candida auris*

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, η Ισπανία και η Ιταλία παρουσίασαν σημαντική αύξηση των λοιμώξεων από *C. auris* και πολυανθεκτικούς οργανισμούς, με ορισμένες περιπτώσεις νοσοκομειακών εστιών σε ασθενείς που εισήχθησαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας με λοίμωξη COVID-19.

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2022, δείχνει σχεδόν διπλασιασμό των κρουσμάτων *C. auris* —και των χωρών που τα αναφέρουν— από το 2020 έως το 2021, από 335 που αναφέρθηκαν από 8 χώρες το 2020 σε 655 που αναφέρθηκαν από 13 χώρες το 2021. Και τα δύο χρόνια, τα περισσότερα κρούσματα αναφέρθηκαν από την Ισπανία (260 το 2020 και 331 το 2022) και την Ιταλία (49 το 2020 και 242 το 2021). Τα περισσότερα κρούσματα (63,2%) που αναφέρθηκαν το 2020 και το 2021 αφορούσαν αποικισμό, ενώ η κυκλοφορία του αίματος και άλλες λοιμώξεις αντιπροσώπευαν το 15,3% και το 10,3% των περιπτώσεων, αντίστοιχα (Kohlenberg et al., 2022).

Τα κρούσματα πολυανθεκτικής ζύμης που αναφέρθηκαν στην Ευρώπη το 2020 και το 2021 ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα προηγούμενα χρόνια. Συνολικά, 1.812 κρούσματα *C. auris* έχουν αναφερθεί από χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης/Ευρωπαϊκής Οικονομικής Δραστηριότητας (EE/EOX) από το 2013. Ωστόσο, πριν από το 2021, ο αριθμός των κρουσμάτων οφειλόταν σε μεγάλο ξέσπασμα σε μία χώρα. Έντεκα χώρες της EE/EOX δεν είχαν εντοπίσει κρούσματα *C. auris* μέχρι το 2021 (Kohlenberg et al., 2022).

Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 κατά τα πρώτα στάδια της πανδημίας διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις (De Gaetano et al. 2024).. Η πανδημία COVID-19 μπορεί να συνέβαλε στην αυξημένη εξάπλωση του *C. auris*. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στην πίεση στο παγκόσμιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και στις πρακτικές πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων σε κίνδυνο. Επιπλέον, η πανδημία μπορεί να παρεμπόδισε τον εντοπισμό πρόσθετων κρουσμάτων. Ωστόσο, κρούσματα *C. auris* μεταξύ βαρέως άρρωστων ασθενών με COVID-19 κατά τη διάρκεια της κορύφωσης της πανδημίας παρατηρήθηκαν μόνο σε ορισμένες χώρες, όπως η Ιταλία και οι ΗΠΑ (De Gaetano et al. 2024).

Το *C. auris* είναι ένα σημαντικό παράδειγμα αναδυόμενων μυκητιακών παθογόνων που γίνονται όλο και πιο ανθεκτικά. Παράγοντες όπως η κλιματική αλλαγή μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτού του παθογόνου. Η επιτυχία του παθογόνου ως νοσοκομειακή λοίμωξη αποδίδεται στην ικανότητά του να επιμένει για μεγάλα χρονικά διαστήματα στις ΜΕΘ. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν περισσότεροι αντιμυκητιασικοί παράγοντες, καθώς επί του παρόντος υπάρχει μόνο ένας περιορισμένος αριθμός διαθέσιμος. Επιπλέον, τα διαγνωστικά διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο. Μια δοκιμή σημείου φροντίδας που διεξάγεται εκτός εργαστηριακού περιβάλλοντος θα είχε σημαντικό αντίκτυπο (De Gaetano et al. 2024).



### 3. Βιβλιογραφική ανασκόπηση καντινταιμίας στην Ελλάδα

Η καντινταιμία είναι μία από τις κύριες αιτίες νοσοκομειακών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος (BSIs), αντιπροσωπεύοντας μία από τις πιο διαδεδομένες νοσοκομειακές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις παγκοσμίως. Παρά τη συνεχιζόμενη πρόοδο στη διάγνωση και τις ιατρικές παρεμβάσεις, παραμένει συνδεδεμένη με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, μαζί με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της καντινταιμίας είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της κλινικής έκβασης, καθώς η ανεπαρκής και καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα (Morrell et al., 2005).

#### 3.1 Επιδημιολογία της καντινταιμίας στην Ελλάδα

Μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για την καντινταιμία στην Ελλάδα και μια μελέτη αναδρομικής επιτήρησης διεξήχθησαν σε τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό νοσοκομείο κατά τα χρόνια της πρόσφατης οικονομικής κρίσης (2009 έως 2018) προκειμένου να αξιολογηθούν οι αλλαγές στα ποσοστά επίπτωσης, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η κατανομή των ειδών, οι αντιμυκητιακές ευαισθησίες, και κατανάλωση ναρκωτικών. Κατά τη διάρκεια της 10ετούς περιόδου μελέτης στο νοσοκομείο μας (Siopi et al., 2020):

- ο αριθμός των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν 522.197
- συνολικά καταγράφηκαν 429 κρίσεις καντινταιμίας,

- εκ των οποίων οι 20 (4,7%) ήταν μικτές καντινταιμίες,
- ενώ κανένας ασθενής δεν είχε ξεχωριστά επεισόδια με διαφορετικά *Candida spp*
- υπήρχαν 242 (56%) άνδρες και 187 (44%) γυναίκες ασθενείς (P <0,001)
- η διάμεση ηλικία τους (εύρος, διατεταρτημόριο) ήταν 71 (0,1 έως 91, 60 έως 80) έτη
  - 1 (0,2%) επεισόδιο εμφανίστηκε σε νεογνικό ασθενή,
  - 2 (0,5%) σε παιδιατρικούς ασθενείς,
  - 97 (22,6%) σε ενήλικες μεταξύ 18 και 59 ετών και
  - 329 (76,7%) σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥60 χρονών)

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης της καντινταιμίας, η πιο κοινή υποκείμενη νόσος ήταν η κακοήθεια συμπαγών οργάνων (Siorì et al., 2020):

- η συνολική συχνότητα εμφάνισης καντινταιμίας ήταν 0,82/1.000 εισαγωγές στο νοσοκομείο (2,03/10.000 ημέρες κλινών), χωρίς καμία σημαντική αύξηση με την πάροδο των ετών (P = 0,64)
- ο υψηλότερος αριθμός κρουσμάτων προσδιορίστηκε το 2012, με αναλογία 0,92/1.000 εισαγωγές στα νοσοκομεία (2,29/10.000 κλινοημέρες),
- ενώ ο χαμηλότερος ήταν το 2010, με 0,74/1.000 εισαγωγές στα νοσοκομεία (1,62/10.000 κλίνες)
- σχετικά με τα επεισόδια:
  - περισσότερα από τα μισά (237/429, 55,2%) των επεισοδίων συνέβησαν σε ασθενείς που εισήχθησαν σε IMW,
  - 123/429 (28,7%) σε χειρουργικούς θαλάμους (SWs),
  - 69/429 (16,1%) σε ΜΕΘ,
  - 68/429 (15,9%) στη ΜΕΘ ενηλίκων και 1/429 (0,2%) στη ΜΕΘ νεογνών

Σημαντική αύξηση των κρουσμάτων καντινταιμίας με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε στους IMW μετά από προσαρμογή για τις ημέρες κατάκλισης, ιδιαίτερα μεταξύ 2009 και 2011 και 2012 έως 2018 (1,15 έναντι 1,85 έναντι 2,23/10.000 ημέρες κρεβάτι το 2009 έως 2012 έως 2011 έως 2011 , αντίστοιχα, P = 0,004). Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού επίπτωσης και των ημερών κλίνης στο

νοσοκομείο για IMW (συντελεστής συσχέτισης Spearman,  $r = 0,72$ ,  $P = 0,02$ ) και συνολικά ( $r = 0,69$ ,  $P = 0,03$ ) (Siori et al., 2020).

Για τους λόγους αυτούς, η εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία με εχινοκανδίνες, φλουκοναζόλη ή ένα λιπιδικό σκεύασμα αμφοτερικίνης Β συνταγογραφείται συχνά σε ασθενείς με κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη της λοίμωξης, πολύ πριν γίνουν διαθέσιμα αποτελέσματα οριστικής ταυτοποίησης και δοκιμών ευαισθησίας με βάση τοπικές επιδημιολογικές δεδομένα (Siori et al., 2020).

Επιπρόσθετα, το 2017 πραγματοποιήθηκε μελέτη περιπτώσεων για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη και προγνωστικών παραγόντων θνησιμότητας από καντινταιμία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η μελέτη διήρκησε μια περίοδο 4 ετών (2012-2015) σε Ελληνική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Η καντινταιμία επιβεβαιώθηκε με θετικές καλλιέργειες αίματος (Papadimitriou-Olivgeris et al. 2017).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα συλλέχθηκαν από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων της ΜΕΘ και τις ανασκοπήσεις διαγραμμάτων ασθενών. Αποτελέσματα: Πενήντα τρεις ασθενείς ανέπτυξαν καντινταιμία με κυρίαρχα τα είδη non-albicans (33 ασθενείς, 62,3%). Η πολυπαραγοντική ανάλυση βρήκε ότι προηγούμενη επείγουσα χειρουργική επέμβαση, κακοήθεια, νοσηλεία κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, προηγούμενο σηπτικό σοκ από *Klebsiella pneumoniae* που παράγει KPC και ο αριθμός των χορηγούμενων αντιβιοτικών συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την καντινταιμία, ενώ η προηγούμενη χορήγηση αζόλης ήταν προστατευτικός παράγοντας (Papadimitriou-Olivgeris et al. 2017).

Η non-albicans candidaemia συσχετίστηκε με τον αριθμό των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν και την προηγούμενη χορήγηση εχινοκανδίνης. Η θνησιμότητα των 14 ημερών ήταν 28,3% (15 ασθενείς) και συσχετίστηκε με τη βαθμολογία SOFA κατά την έναρξη της λοίμωξης και το σηπτικό σοκ, ενώ, η κατάλληλη εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση. Η προφυλακτική χορήγηση αζόλης αποτρέπει την ανάπτυξη καντινταιμίας, ενώ η χορήγηση εχινοκανδίνης προδιαθέτει σε non-albicans καντινταιμία. Η εμπειρική χορήγηση κατάλληλου αντιμυκητιασικού παράγοντα σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση (Papadimitriou-Olivgeris et al. 2017).

### 3.2 Επίπτωση και μεταβαλλόμενη επιδημιολογία της καντινταιμίας στην Ελλάδα - Πανελλαδική έρευνα

Η επιδημιολογία της καντινταιμίας μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, ενώ τα μοτίβα της μπορεί να παρουσιάζουν σημαντική γεωγραφική μεταβλητότητα, από κέντρο σε κέντρο, ακόμη και από μονάδα σε μονάδα, λόγω τοπικών παραγόντων και πρακτικών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι κάθε *Candida* spp. έχει μοναδικό δυναμικό λοιμογόνου δράσης, κλινικά χαρακτηριστικά και προφίλ αντιμυκητιακής ευαισθησίας, η εξελισσόμενη επιδημιολογία των *Candida* BSIs μπορεί να έχει διαφορετικές επιπτώσεις όσον αφορά τη διαχείρισή τους, ενισχύοντας έτσι την ανάγκη για ολοκληρωμένη περιφερειακή και τοπική επιδημιολογική επιτήρηση με παροχή ανατροφοδότησης σε τακτά χρονικά διαστήματα (Mamali et al., 2022).

Μέχρι σήμερα, αν και μια πληθώρα μελετών έχει αντιμετωπίσει την απειλή της καντινταιμίας παγκοσμίως, τα δεδομένα για τον σύγχρονο επιπολασμό και τα πρότυπα αντοχής της στην Ελλάδα είναι σχετικά λίγα, ενώ οι δημοσιευμένες αναφορές περιορίζονται σε μονοκεντρικές μελέτες, μικρές γεωγραφικές περιοχές και διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Με βάση αυτούς τους λόγους, διεξήχθη μια πανελλαδική μελέτη για την περιγραφή των σημερινών επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των *Candida* BSIs στην Ελλάδα και της ευαισθησίας των αιτιολογικών στελεχών σε αντιμυκητιακούς παράγοντες και για την παροχή ενημερωμένων στοιχείων για εμπειρική θεραπεία. Καταγράφηκαν όλα τα μικροβιολογικά επιβεβαιωμένα κρούσματα καντινταιμίας σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε 28 ελληνικά κέντρα την περίοδο 2009–2018. Η μελέτη αξιολόγησε τη συχνότητα μόλυνσης/100.000 κατοίκους, την κατανομή των ειδών και την αντιμυκητιακή ευαισθησία μεμονωμένων στελεχών. Κατά τη διάρκεια της 10ετούς περιόδου της μελέτης (Mamali et al., 2022):

- καταγράφηκαν συνολικά 6057 *Candida* BSIs,
- κανένας ασθενής δεν είχε ξεχωριστά επεισόδια με διακριτά *Candida* spp
- διάμεσος (εύρος, IQR) αριθμός περιπτώσεων ανά έτος ήταν 639
- η κατανομή των επεισοδίων σε ηλικιακές κατηγορίες ήταν 132 (2%) στα νεογνά, 69 (1%) στα παιδιά και 5856 (97%) στους ενήλικες
- η συνολική επίπτωση της καντινταιμίας ήταν 5,56/100.000 κατοίκους με σημαντική αύξηση με την πάροδο των ετών από το 2009 έως το 2018
- ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων προσδιορίστηκε το 2017, με αναλογία 7,54/100.000 κατοίκους

- ο μικρότερος ήταν το 2009 με 3,36/100.000 κατοίκους.
- Σχετικά με τα επεισόδια:
  - Σχεδόν τα μισά (2665/6057, 44%) συνέβησαν σε ασθενείς που εισήχθησαν σε εσωτερικές παθήσεις (IMW),
  - 1999/6057 (33%) σε ΜΕΘ,
  - και 1393/6057 (23%) σε χειρουργικές πτέρυγες (SWs)

### 3.3 Επίπτωση καντινταιμίας σε περιβάλλον ΜΕΘ κατά την πανδημία COVID-19

Αυτή η αναδρομική μελέτη διεξήχθη σε ελληνική ΜΕΘ, από το 2010 έως τον Αύγουστο του 2021, περιλαμβάνοντας μια προπανδημική και μια πανδημική περίοδο (περίοδος πανδημίας: Απρίλιος 2020 έως Αύγουστος 2021). Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς με καντινταιμία. Κατά την περίοδο της μελέτης, 3.572 ασθενείς εισήχθησαν στη ΜΕΘ, 339 ασθενείς κατά την περίοδο της πανδημίας, εκ των οποίων οι 196 ήταν θετικοί στον SARS-CoV-2. Συνολικά, παρατηρήθηκαν 281 επεισόδια καντινταιμίας σε 239 ασθενείς, 114 στην περίοδο της πανδημίας (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2022).

Η πλειονότητα των καντινταιμιών και στις δύο περιόδους ήταν σχετιζόμενες με καθετήρα (161, 50,4%). Η συχνότητα εμφάνισης καντινταιμίας στην προπανδημική περίοδο ήταν 5,2 επεισόδια ανά 100 εισαγωγές, ενώ στην πανδημική περίοδο ήταν 33,6 ( $p < 0,001$ ). Στην περίοδο της πανδημίας, η συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των ασθενών με COVID-19 ήταν 38,8 επεισόδια ανά 100 εισαγωγές, ενώ σε ασθενείς χωρίς COVID-19 η συχνότητα εμφάνισης ήταν 26,6 ( $p = 0,019$ ) (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2022). Η χορήγηση κορτικοστεροειδών και στις δύο περιόδους δεν συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση καντινταιμίας. Σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καντινταιμίας παρατηρήθηκε κατά την περίοδο της πανδημίας σε ασθενείς με και χωρίς COVID-19. Αυτή η αύξηση δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην ανοσοκαταστολή (κορτικοστεροειδή, τοσιλιζουμάμπη) σοβαρών ασθενών με COVID-19, αλλά και στον αυξημένο φόρτο εργασίας του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2022).

Ανάλογη μελέτη πραγματοποιήθηκε για την διερεύνηση της συχνότητας της καντινταιμίας, καθώς και των παραγόντων που σχετίζονται με την κατανομή των ειδών *Candida* και την αντίσταση στη φλουκοναζόλη, μεταξύ ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, σε σύγκριση με δύο προ - περιόδους πανδημίας (Routsis et al., 2022).

Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ λόγω COVID-19 από τον Μάρτιο του 2020 έως τον Οκτώβριο του 2021, καθώς και σε δύο προπανδημικές περιόδους (2005–2008 και 2012–2015), οι οποίοι εμφάνισαν καντινταιμία. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης COVID-19, η συχνότητα εμφάνισης καντινταιμίας ήταν 10,2%, σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με 3,2% και 4,2% στις δύο προπανδημικές περιόδους, αντίστοιχα. Η αναλογία των non-albicans ειδών *Candida* αυξήθηκε (από 60,6% σε 62,3% και 75,8%, αντίστοιχα), με επικράτηση του *C. parapsilosis*. Παρατηρήθηκε επίσης αξιοσημείωτη αύξηση της αντοχής στη φλουκοναζόλη (από 31% σε 37,7% και 48,4%, αντίστοιχα). Όσον αφορά τον συνολικό πληθυσμό ασθενών με καντινταιμία ( $n = 205$ ), η αντίσταση στη φλουκοναζόλη συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (LOS) πριν από την καντινταιμία (OR 1,03; CI: 1,01–1,06,  $p = 0,003$ ), ενώ η παρουσία σοκ στην καντινταιμία (Routsis et al., 2022). Συμπερασματικά, σε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ λόγω COVID-19, διαπιστώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης καντινταιμίας, σε είδη *Candida* που δεν είναι *albicans* και στην αντίσταση στη φλουκοναζόλη, σε σύγκριση με τις προπανδημικές περιόδους. Κατά την έναρξη της καντινταιμίας, το παρατεταμένο LOS της ΜΕΘ συσχετίστηκε με ανθεκτικότητα στη φλουκοναζόλη και παρουσία σοκ με είδη ευαίσθητα στη φλουκοναζόλη (Routsis et al., 2022).

Τέλος, μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης διεξήχθη στη ΜΕΘ COVID-19 της Α' Αναπνευστικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Σωτηρία μεταξύ 27 Αυγούστου 2020 και 10 Νοεμβρίου 2021 με 178 ασθενείς (Koukaki et al., 2022).

Πιο συγκεκριμένα, δεκαενέα ασθενείς (10,7%) ανέπτυξαν μυκητιασική λοίμωξη, εκ των οποίων οι πέντε είχαν καντινταιμία σχετιζόμενη με COVID-19, δεκατρείς είχαν πνευμονική ασπεργίλλωση σχετιζόμενη με COVID-19 και ένας είχε και τα δύο. Οι ασθενείς με μυκητιασική λοίμωξη ήταν νεότεροι, είχαν χαμηλότερο Δείκτη συννοσηρότητας Charlson και χαμηλότερη αναλογία  $PaO_2/FiO_2$  κατά την εισαγωγή (Koukaki et al., 2022).

Όσον αφορά τους παράγοντες υγειονομικής περίθαλψης, ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις υποβλήθηκαν συχνότερα σε θεραπεία με Tocilizumab, ένα υψηλό σχήμα δεξαμεθαζόνης, θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης και υποστηρίχθηκαν περισσότερο με ECMO. Είχαν επίσης περισσότερες επιπλοκές, ιδιαίτερα λοιμώξεις, και στη συνέχεια ανέπτυξαν συχνότερα σηπτικό σοκ. Τέλος, οι ασθενείς με μυκητιασικές λοιμώξεις είχαν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, καθώς και

διάρκεια μηχανικού αερισμού, αν και δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα 28 ημερών και 90 ημερών. Οι μυκητιασικές λοιμώξεις φαίνεται να έχουν υψηλή συχνότητα σε βαρέως πάσχοντες από COVID-19 και εντοπίζονται συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου (Koukaki et al., 2022).

### 3.4 Λοιμώξεις από *Candida* σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19

Η συχνότητα των ταυτόχρονων λοιμώξεων με βακτηριακά ή μυκητιακά παθογόνα αυξάνεται συνεχώς στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Η καντιδαμία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη διεισδυτική μυκητιακή συνλοίμωξη. Η έναρξη της καντινταιμίας σε ασθενείς με COVID-19 ήταν συχνά καθυστερημένη σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς COVID-19. Επιπλέον, οι επεμβατικές λοιμώξεις από *Candida* σε ασθενείς με COVID-19 συνδέθηκαν συχνότερα με επεμβατικές διαδικασίες (π.χ. επεμβατικός μηχανικός αερισμός ή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης) κατά τη διάρκεια της παραμονής στην εντατική θεραπεία και τη σοβαρότητα της νόσου παρά με πιο «κλασικούς» παράγοντες κινδύνου που υπάρχουν σε ασθενείς χωρίς COVID-19 (π.χ. υποκείμενα νοσήματα και προηγούμενη νοσηλεία). Τα αποτελέσματα μπορεί να είναι σοβαρά, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν επεμβατικές συν-λοιμώξεις *Candida* μετά από παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και χρειάζονται επεμβατικές συσκευές για παρακολούθηση και θεραπεία (Koulenti et al., 2023).

Σε μια μονοκεντρική μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα ασθενών με COVID-19, η καντινταιμία συσχετίστηκε με τετραπλή παραμονή στη ΜΕΘ (40 ημέρες έναντι 10 ημερών σε άτομα χωρίς καντινταιμία). Συνολικά, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα από καντινταιμία μπορεί να φτάσει το 62,5% σε ασθενείς με COVID-19 έναντι 32,1% σε ασθενείς χωρίς COVID-19. Στη ρύθμιση της ΜΕΘ, η θνησιμότητα μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη, έως και 92,5%. Οι περισσότεροι ασθενείς (73%) με κυρίως καντινταιμία σχετιζόμενη με το *C. auris* είχαν παραμονή στη ΜΕΘ που διήρκεσε πάνω από 20 ημέρες. Η αναφερόμενη θνησιμότητα μπορεί να φτάσει το 64% (Koulenti et al., 2023).

Η συχνότητα των διηθητικών λοιμώξεων από *Candida* αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Η καντινταιμία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη διεισδυτική μυκητιασική συνλοίμωξη σε ασθενείς με COVID-19, με καθυστερημένη έναρξη και διαφορές στους παράγοντες κινδύνου σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς COVID-19. Ανοσολογικές αλλαγές που προκαλούνται από το SARS-CoV-2 και παράγοντες κινδύνου που

σχετίζονται με τον ασθενή έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της συν-λοιμώξεως από *Candida*. Η πρόωμη εμπειρική ή προληπτική αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για κλινικά επιδεινούμενους σηπτικούς ασθενείς με COVID-19. Ωστόσο, η αύξηση των ανθεκτικών στη φλουκοναζόλη στελεχών κατά τη διάρκεια της πανδημίας, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του πολυανθεκτικού *C. auris*, έχει κάνει την επιλογή της κατάλληλης εμπειρικής ή προληπτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας πιο απαιτητική (Koulenti et al., 2023).

Η αντιμυκητιακή προφύλαξη σε ασθενείς που έχουν αποικιστεί με *Candida spp* δεν συνιστάται γενικά και μπορεί να ληφθεί υπόψη μόνο σε στοχευμένες ομάδες ασθενών. Ένας συνδυασμός διαγνωστικών εργαλείων που βασίζονται σε καλλιέργεια και μη, μαζί με την πιθανότητα προ-δοκιμής, μπορεί να συμβάλει τόσο στην πρόωμη και ακριβέστερη διάγνωση των επεμβατικών λοιμώξεων από *Candida* και, ταυτόχρονα, στην αποφυγή της αντιμυκητιακής κατάχρησης. Τέλος, η ανάπτυξη της διεισδυτικής συν-λοιμώξεως *Candida* έχει αρνητικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα, αυξάνοντας τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους μη συν-μολυνθέντες ασθενείς COVID-19 (Koulenti et al., 2023).

### 3.5 Εμφάνιση σχετιζόμενων απομονώσεων *Candida* σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας COVID-19

Η *Candida auris* αναδείχθηκε πρόσφατα ως μια ανθεκτική σε πολλά φάρμακα ζύμη που εμπλέκεται σε διάφορες επεμβατικές λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη και νοσοκομειακές εστίες. Στην παρούσα μελέτη, αναφέρουμε τα πέντε πρώτα περιστατικά εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) που προσβλήθηκαν από απομονώσεις *C. auris* στην Ελλάδα, κατά τον Οκτώβριο 2020 – Ιανουάριο 2022. Η ΜΕΘ του νοσοκομείου μετατράπηκε σε μονάδα COVID-19 στις 25 Φεβρουαρίου 2021, κατά το τρίτο κύμα του COVID-19 στην Ελλάδα. Ο έλεγχος αντιμυκητιακής ευαισθησίας πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο μικροαραίωσης ζωμού EUCAST. Με βάση τα δοκιμαστικά σημεία θραύσης του CDC MIC, και τα πέντε απομονωμένα στελέχη του *C. auris* ήταν ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη ( $\geq 32$   $\mu\text{g/mL}$ ), ενώ τρία από αυτά εμφάνισαν αντοχή στην αμφοτερικίνη Β ( $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ) (Katsiari et al., 2023).

Ο περιβαλλοντικός έλεγχος αποκάλυψε επίσης τη διάδοση του *C. auris* στη ΜΕΘ. Ο μοριακός χαρακτηρισμός των κλινικών και περιβαλλοντικών απομονώσεων του *C. auris* πραγματοποιήθηκε με Τυποποίηση Αλληλουχίας MultiLocus (MLST) ενός συνόλου τεσσάρων γενετικών τόπων, δηλαδή ITS, D1/D2, RPB1 και RPB2. Η



ανάλυση MLST έδειξε ότι όλα τα απομονωμένα στελέχη διέθεταν πανομοιότυπες αλληλουχίες στους τέσσερις γενετικούς τόπους και συγκεντρώθηκαν με τα στελέχη Clade I της Νότιας Ασίας. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει ότι το *C. auris* είναι ένα αναδυόμενο παθογόνο ζυμομύκητα στην περιοχή μας, ειδικά στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης παγκόσμιας πανδημίας COVID-19. Απαιτείται η τήρηση αυστηρού ελέγχου των λοιμώξεων για να περιοριστεί η περαιτέρω εξάπλωση του παθογόνου (Katsiari et al., 2023).

#### Πέντε κρούσματα Candida Auris στη ΜΕΘ

- Ο πρώτος ασθενής (ασθενής 1) εισήχθη στη ΜΕΘ τον Οκτώβριο του 2020, όταν η ΜΕΘ δεν ήταν COVID-19. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ΜΕΘ του νοσοκομείου μετατράπηκε σε μονάδα COVID-19 στις 25 Φεβρουαρίου 2021. Οι επόμενοι τέσσερις ασθενείς (ασθενείς 2 έως 5) νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ τον Αύγουστο 2021–Ιανουάριο 2022, όταν η ΜΕΘ ήταν COVID-19. Οι ασθενείς 2 έως 4 νοσηλεύτηκαν ταυτόχρονα στη ΜΕΘ κατά τον Αύγουστο – Σεπτέμβριο 2021. Ο τελευταίος ασθενής (ασθενής 5) νοσηλεύτηκε τον Ιανουάριο του 2022, τέσσερις μήνες μετά την προαναφερθείσα διάδοση της ΜΕΘ (Katsiari et al., 2023).

#### Δοκιμή αντιμυκητιασικής ευαισθησίας

- Η δοκιμή αντιμυκητιασικής ευαισθησίας των απομονώσεων *C. auris* που ανακτήθηκαν από τους πέντε ασθενείς ΜΕΘ παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Με βάση τα δοκιμαστικά σημεία διακοπής του CDC MIC για τη φλουκοναζόλη ( $\geq 32$   $\mu\text{g/mL}$ ), την αμφοτερικίνη Β ( $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ), micafungin ( $< 4$   $\mu\text{g/mL}$ ) και anidulafungin ( $< 4$   $\mu\text{g/mL}$ ), όλα τα στελέχη ήταν ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη (MICs  $> 128$ ), ενώ τρία από αυτά εμφάνισαν αντοχή στην αμφοτερικίνη Β (MICs  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ). Όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στη μिकाφουγκίνη (MICs 0,12–0,5) και στην ανιδουλαφουγκίνη (MICs 0,12–0,5) (Katsiari et al., 2023).

#### Τυποποίηση Μοριακών Τύπων

- Οι γενετικοί τόποι ITS, D1/D2, RBP1 και RPB2 χρησιμοποιούνται συχνά για τον μοριακό τύπο των ειδών *Candida*, ενώ παρουσιάζουν επίσης διακύμανση εντός του είδους. Η ανάλυση αλληλουχίας Sanger για αυτές τις τέσσερις γονιδιωματικές περιοχές χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση των φυλογενετικών σχέσεων των μελετηθέντων απομονώσεων του *C. auris* και τον προσδιορισμό της συστάδας/κλάδου στην οποία ανήκαν. Ωστόσο, πριν από τη

μοριακή τυποποίηση και τη φυλογενετική ανάλυση των απομονώσεων *C. auris* που μελετήθηκαν, οι αντίστοιχες περιοχές με την αλληλουχία ITS, D1/D2, RPB1 και RPB2 ευθυγραμμίστηκαν με MUSCLE και κάθε ευθυγράμμιση αλληλουχίας νουκλεοτιδίου εξόδου έδειξε ότι όλες οι απομονώσεις *C. auris* που μελετήθηκαν (τόσο κλινικές όσο και περιβαλλοντικές) είχαν πανομοιότυπες αλληλουχίες. Η φυλογενετική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια με βάση τις αλληλουχίες νουκλεοτιδίων ITS, D1/D2, RPB1 και RPB2 των απομονώσεων, οι οποίες συντήχθηκαν βιοπληροφορικά (συνενώθηκαν), όπως αναφέρθηκε. Καθώς η περιοχή CJJ09\_001802 δεν είχε διαφοροποιητικές μεταλλάξεις εκτός από τον αριθμό των επαναλήψεων TCCTTCTTC, η ανάλυση δεν μπόρεσε να παρατηρήσει φυλογενετικές σχέσεις με άλλα επιδημικά στελέχη του *C. Auris* (Katsiari et al., 2023).

### 3.6 Λοιμώξεις από *Candida* σε υγειονομικές μονάδες στην Ελλάδα

Η *Candida auris* ανιχνεύτηκε σποραδικά στην Ελλάδα μέχρι το 2019. Ως εκ τούτου, υπήρξε αύξηση των απομονώσεων μεταξύ των εσωτερικών ασθενών σε υγειονομική περίθαλψη. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη για δεδομένα *Candida auris* σε νοσοκομεία, σε περίοδο 23 μηνών, στην οποία συμμετείχαν 11 νοσοκομεία της περιφέρειας Αττικής. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμές αντιμυκητιακής ευαισθησίας και γονότυπος (Politi et al., 2024)

Τα ποσοστά θνησιμότητας και θνησιμότητας από περιπτώσεις υπολογίστηκαν και τιμές  $p$  μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων επιβλήθηκαν και ενισχύθηκαν. Είκοσι περιπτώσεις με επεμβατική λοίμωξη και 25 αποικισμένες εντοπίστηκαν (διάμεση ηλικία: 72 έτη), όλα εισήχθησαν σε νοσοκομεία για άλλους λόγους εκτός από μυκητιασικές λοιμώξεις. Ο διάμεσος χρόνος νοσηλείας μέχρι τη διάγνωση ήταν 26 ημέρες. Συνήθεις παράγοντες κινδύνου μεταξύ των περιπτώσεων ήταν η παρουσία ενοικιαζόμενων συσκευών (91,1 %), οι ταυτόχρονες βακτηριακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (60,0 %), οι πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας με αντιμικροβιακά φάρμακα πριν από τη νοσηλεία (57,8 %) και η εισαγωγή στη ΜΕΘ (44,4 %). Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν 53 %, μετά από διάμεσο 41,5 ημέρες νοσηλείας. Αντίσταση στη φλουконаζόλη και την αμφοτερικίνη Β εντοπίστηκε στο 100 % και στο 3 % των κλινικών απομονώσεων που δοκιμάστηκαν, αντίστοιχα. Όλα τα απομονωμένα στελέχη ανήκαν στη νοτιοασιατική κατηγορία I (Politi et al., 2024)

Επιδημίες εντοπίστηκαν σε έξι νοσοκομεία, ενώ τα υπόλοιπα νοσοκομεία ανίχνευσαν σποραδικά κρούσματα *C. auris*. Το *Candida auris* έχει αποδείξει την ικανότητά του να εξαπλώνεται γρήγορα και να επιμένει στους εσωτερικούς ασθενείς και στο περιβάλλον των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Η επιτήρηση που επικεντρώνεται στην παρουσία παραγόντων κινδύνου και την τοπική επιδημιολογία και η εφαρμογή αυστηρών μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων παραμένουν οι πιο χρήσιμες παρεμβάσεις (Politi et al., 2024)

### 3.7 Έλεγχος πηγής σε βαρέως πάσχοντες καντιναιμικούς ασθενείς

Η καντιναιμία σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Στόχος μας ήταν να εντοπίσουμε παράγοντες πρόβλεψης της θνησιμότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καντιναιμία με έμφαση στις πρώιμες παρεμβάσεις που μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση (Marangos et al., 2024).

Αυτή η αναδρομική μελέτη διεξήχθη σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας από τρία ευρωπαϊκά πανεπιστημιακά νοσοκομεία από το 2015 έως το 2021. Ενήλικες ασθενείς με τουλάχιστον μία θετική καλλιέργεια αίματος για *Candida spp.* συμπεριλήφθηκαν. Οι ασθενείς που δεν χρειάζονταν έλεγχο από την πηγή αποκλείστηκαν. Το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν θνησιμότητα 14 ημερών. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 409 επεισόδια καντιναιμίας. Οι περισσότερες καντιναιμίες σχετίζονταν με καθετήρα (173, 41%), ακολουθούμενες από άγνωστη προέλευση (170, 40%). Το σηπτικό σοκ αναπτύχθηκε σε 43% επεισόδια. Συνολικά, το ποσοστό θνησιμότητας 14 ημερών ήταν 29% (Marangos et al., 2024).

Στο μοντέλο αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνων Cox, σηπτικό σοκ ( $P < 0,001$ , HR 2,20, CI 1,38–3,50), βαθμολογία SOFA  $\geq 10$  βαθμοί ( $P < 0,008$ , HR 1,83, CI 1,18–2,86) και προηγούμενη λοίμωξη από SARS-CoV-2 ( $P < 0,003$ , HR 1,87, CI 1,23–2,85) συσχετίστηκαν με θνησιμότητα 14 ημερών, ενώ συνδυάστηκε η πρώιμη κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία και ο έλεγχος της πηγής ( $P < 0,001$ , HR 0,15, CI 0,08–0,28) και ο πρώιμος έλεγχος χωρίς την κατάλληλη αντιμυκητιασική αγωγή (πρώην αντιμυκητιακή θεραπεία) ( $P < 0,001$ , HR 0,23, CI 0,12–0,47) συσχετίστηκαν με καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν ούτε πρώιμη κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία ούτε έλεγχο πηγής (Marangos et al., 2024).

3.8 Έλεγχος πηγής σε βαρέως πάσχοντες καντιναιμικούς ασθενείς  
Η πνευμονική ασπεργίλλωση (CAPA) που σχετίζεται με τη νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) έχει αναδειχθεί ως σημαντική επιπλοκή μεταξύ ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω μόλυνσης από SARS-CoV-2. Σχεδόν 2,5 χρόνια από την έναρξη της πανδημίας COVID-19, εξακολουθεί να προκαλεί ανησυχίες ως επιπλέον παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας, κυρίως επειδή η διάγνωση και η αντιμετώπισή της παραμένουν προκλητικές. Η παρούσα μελέτη χρησιμοποιεί περιπτώσεις σαράντα τριών ασθενών που νοσηλεύτηκαν μεταξύ Αυγούστου 2020 και Φεβρουαρίου 2022, οι πληροφορίες των οποίων συγκεντρώθηκαν από δέκα ΜΕΘ και μονάδες ειδικής φροντίδας που εδρεύουν στη Βόρεια Ελλάδα (Siasios et al., 2023).

Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες (αναλογία φύλου ανδρών/γυναικών = 1,5) με διάμεση ηλικία τα 64 έτη (IQR, 53,5 έως 70,5). Η χρονική διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ κυμαινόταν από 1 έως 14 εβδομάδες με διάμεση παραμονή 23 ημέρες (IQR, 19 έως 37) και κυρίως εμπλεκόμενο επεμβατικό μηχανικό αερισμό (υπήρχε μόνο ένας ασθενής του οποίου η αναπνευστική λειτουργία δεν υποστηρίχθηκε μηχανικά). Ο χρόνος από τη μοριακή διάγνωση της λοίμωξης από SARS-CoV-2 μέχρι την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν 11 ημέρες (7–15), ενώ το χρονικό διάστημα μεταξύ εισαγωγής στη ΜΕΘ και δειγματοληψίας για μυκητολογικό έλεγχο, που είναι ο χρόνος της υποψίας CAPA, ήταν 11 ημέρες (6–16,5). Ο μέσος χρόνος μεταξύ της εισαγωγής στη ΜΕΘ και της διάγνωσης CAPA (λήψη του τελικού αποτελέσματος καλλιέργειας) ήταν 21 (17–26,5) ημέρες (Siasios et al., 2023).

Όσον αφορά τα παθογόνα είδη *Aspergillus* συνολικά, το πιο συχνά απομονωμένο είδος στις καλλιέργειες ήταν το σύμπλεγμα ειδών *Aspergillus niger* σε 8/43 αναπνευστικά δείγματα, είτε ως καθαρής ανάπτυξης είτε σε συνδυασμό με άλλα είδη *Aspergillus* και *Candida albicans*, την οποία ακολούθησε το σύμπλεγμα *Aspergillus terreus* και το σύμπλεγμα ειδών *fumigatus*, τα οποία απομονώθηκαν σε οκτώ και επτά αναπνευστικά δείγματα, αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, στις μη κατευθυνόμενες βρογχοσκοπικές πλύσεις, ο *Aspergillus niger* ήταν το πιο συχνά απομονωμένο είδος *Aspergillus*, ενώ στις βρογχοκυψελιδικές πλύσεις ήταν ο *Aspergillus fumigatus* (Siasios et al., 2023). Σε αρκετές καλλιέργειες, απομονώθηκαν περισσότερα από ένα είδη *Aspergillus* καθώς και είδη *Candida* (9/43).

Από την άλλη πλευρά, υποστηρίζεται ότι ο βαρύς αποικισμός της αναπνευστικής οδού από *Candida spp.* μπορεί να προκαλέσει θετικότητα στη γαλακτομαννάνη. Σε αυτή τη

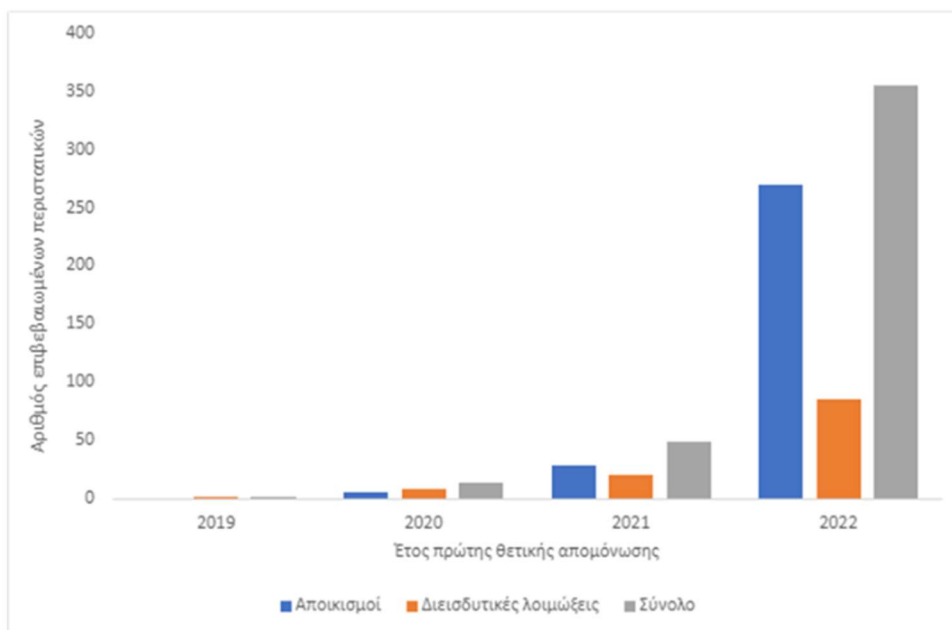
μελέτη, τρεις από τις δεκαπέντε θετικές γαλακτομαννάνες BAL βρέθηκαν σε ασθενείς με θετικές καλλιέργειες για *Candida albicans* (δύο καλλιέργειες) και *Candida glabrata* (μία καλλιέργεια) και δύο από τις δεκαπέντε θετικές γαλακτομαννάνες NBL ήταν σε ασθενείς με θετικές καλλιέργειες για *Candida albicans* και *Candida parapsilosis* (Siasios et al., 2023).

### 3.9 Στατιστικά στοιχεία καντινταιμίας στην Ελλάδα

Ο ζυμομύκητας *Candida auris* (*C. auris*) απομονώθηκε πρώτη φορά το 2009 στην Ιαπωνία από το αυτί ασθενούς (Sato et al., 2009). Η ικανότητα πρόκλησης διεισδυτικής λοίμωξης αναγνωρίστηκε το 2011, όταν ο μύκητας απομονώθηκε από το αίμα 3 ασθενών με μυκηταιμία στη Ν. Κορέα (Lee et al., 2011). Έκτοτε, στελέχη *C. auris* απομονώθηκαν παγκοσμίως σε σποραδικές λοιμώξεις, νοσοκομειακές επιδημίες ιδίως σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που έχουν αναγνωριστεί διεθνώς για διεισδυτική λοίμωξη είναι (Tian et al., 2018):

- η διασωλήνωση και τοποθέτηση κεντρικών ενδοαγγειακών καθετήρων,
- η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας,
- η συν-νοσηλεία με ασθενείς με λοίμωξη από *C. auris*,
- η παρατεταμένη χορήγηση σχημάτων αντιμικροβιακής και αντιμυκητιασικής θεραπείας

Στην Ελλάδα, η πρώτη απομόνωση του μύκητα ήταν το 2019. Το περιστατικό θεωρήθηκε ως σποραδικό, καθώς η διερεύνηση που πραγματοποιήθηκε δεν οδήγησε στην ανεύρεση άλλων θετικών δειγμάτων. Έκτοτε, παρατηρείται αυξανόμενη συχνότητα απομόνωσης στελεχών *C. auris* σε χώρους παροχής φροντίδας υγείας, τόσο από διεισδυτικές λοιμώξεις (καντινταιμίες) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς όλων των ηλικιών με μακροχρόνιες νοσηλείες (ΕΟΔΥ, 2023).



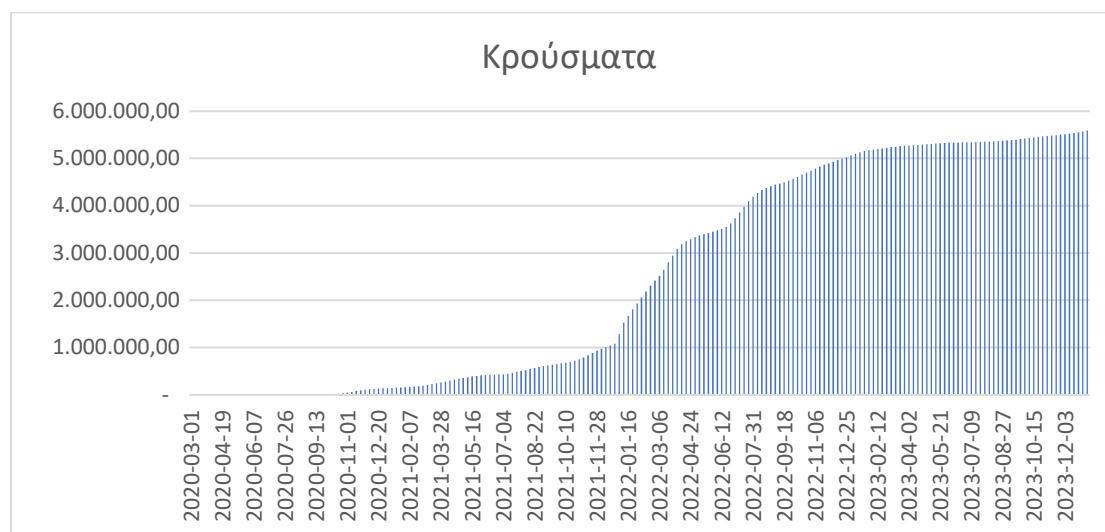
Γράφημα 3.1 Ετήσια κατανομή των δηλωθέντων περιστατικών αποικισμού και διεισδυτικής λοίμωξης από *C. auris* (11/2019 – 12/2022)

Συνολικά, από το Νοέμβριο του 2019 έως και τον Δεκέμβριο του 2022, καταγράφηκαν 429 επιβεβαιωμένα περιστατικά *C. auris*, από 45 δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία της χώρας. Από το σύνολο των περιστατικών, 115 (26,8%) αφορούσαν σε διεισδυτικές λοιμώξεις, ενώ τα 314 (73,2%) σε αποικισμό ασθενών. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 68,5 έτη, ενώ το 67,4% των περιστατικών ήταν άρρενες. Στην περίπτωση διεισδυτικών λοιμώξεων, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 69 έτη και το 67,0% των περιστατικών ήταν άρρενες. Ο διάμεσος χρόνος νοσηλείας από την εισαγωγή στο νοσοκομείο έως την διάγνωση ήταν 24 ημέρες ενώ στην περίπτωση διεισδυτικών λοιμώξεων 30 ημέρες, αντίστοιχα. Συνολικά καταγράφηκαν 122 (28,4%) θάνατοι, εκ των οποίων 40 (34,8%) αφορούσαν σε διεισδυτική λοίμωξη. Ο διάμεσος χρόνος νοσηλείας από τη διάγνωση έως την έκβαση του θανάτου ήταν 7 ημέρες ενώ στην περίπτωση διεισδυτικών λοιμώξεων ήταν αντίστοιχα 7 ημέρες (ΕΟΔΥ, 2023).

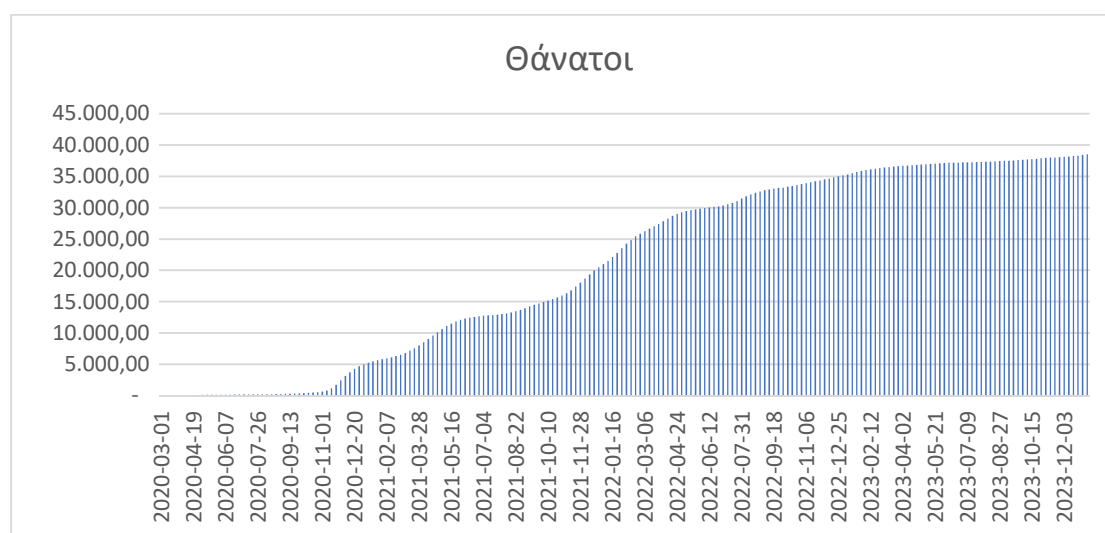
### 3.10 Στατιστικά στοιχεία COVID-19 στην Ελλάδα

Τα στοιχεία που παρουσιάζονται στα παρακάτω γραφήματα αφορούν περιστατικά από την επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου COVID-19, με βάση τα δεδομένα που έχουν δηλωθεί στον ΕΟΔΥ. Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που νόσησαν ανέρχεται σε 5.588.074. Από την έναρξη της επιδημίας έχουν καταγραφεί συνολικά 38.490 θάνατοι.

Παραπάνω από το 90.0% είχε υποκείμενο νόσημα ή/και ηλικία 70 ετών και άνω. (<https://ourworldindata.org/coronavirus/country/greece>).



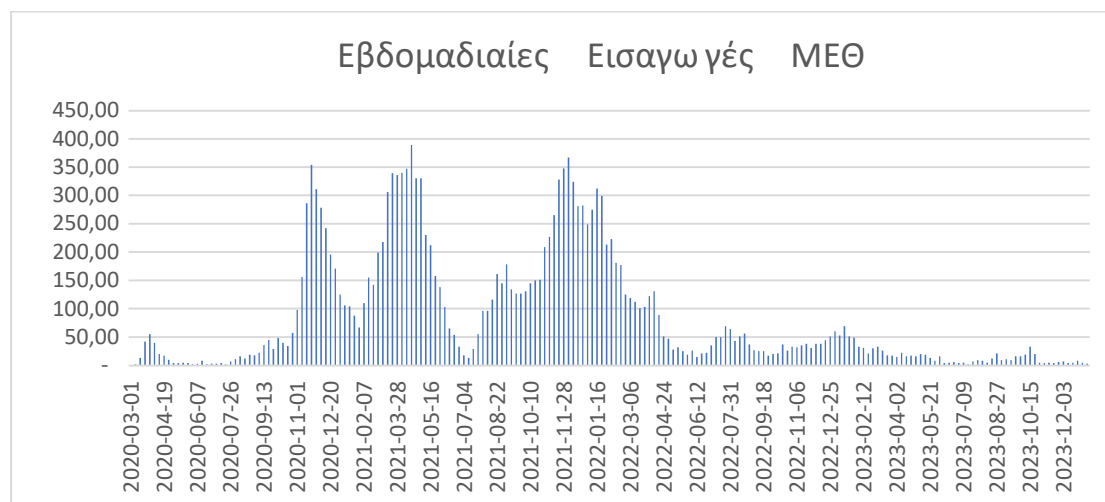
Γράφημα 3.2 Σωρευτικός αριθμός κρουσμάτων Covid-19 (03/2020 – 12/2023)



Γράφημα 3.3 Σωρευτικός αριθμός θανάτων από Covid-19 (03/2020 – 12/2023)

Η πανδημία COVID-19 τόνισε την ανάγκη να υπάρχουν επαρκείς νοσοκομειακές κλίνες και ευελιξία στη χρήση τους, για να αντιμετωπιστεί οποιαδήποτε απροσδόκητη αύξηση της ζήτησης για εντατική θεραπεία. Από την έναρξη της επιδημίας έχουν ο μέσος αριθμός εβδομαδιαίας εισαγωγή σε κλίνες ΜΕΘ είναι 85 (σε διάστημα 202 εβδομάδων). Όπως παρατηρείτε και από το Γράφημα 3.3, δύσκολες περίοδοι για το

Εθνικό Σύστημα Υγείας ήταν Νοέμβριος 2020, Απρίλιος 2021 και Δεκέμβριος 2021, όπου οι νοσηλευόμενοι στις ΜΕΘ ξεπέρασαν τους 350.



Γράφημα 3.4 Εβδομαδιαίες εισαγωγές ΜΕΘ από Covid-19 (03/2020 – 12/2023)

### 3.11 Ετοιμότητα Μονάδων εντατικής θεραπείας στην Ελλάδα

Η πανδημία COVID-19 τόνισε την ανάγκη να υπάρχουν επαρκείς νοσοκομειακές κλίνες και ευελιξία στη χρήση τους, για να αντιμετωπιστεί οποιαδήποτε απροσδόκητη αύξηση της ζήτησης για εντατική θεραπεία. Ωστόσο, η επαρκής στελέχωση ήταν περισσότερο πιεστικός περιορισμός παρά ο αριθμός των κλινών. Επιπλέον, η περίσσεια νοσοκομειακών κρεβατιών μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική χρήση και ως εκ τούτου κόστος, καθώς πολλοί ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά την ίδια μέρα σε νοσοκομεία ή εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ΟΟΣΑ, 2023). Ως εκ τούτου, πρέπει να βρεθεί μια ισορροπία μεταξύ της εξασφάλισης επαρκούς χωρητικότητας κρεβατιού και της σχέσης ποιότητας/τιμής. Τα κρεβάτια CU είναι για βαρέως πάσχοντες ασθενείς που χρειάζονται εντατική και εξειδικευμένη ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα, ισχυρή παρακολούθηση και φυσιολογική υποστήριξη οργάνων για τη διατήρηση της ζωής σε μια περίοδο οξείας ανεπάρκειας του συστήματος οργάνων. Τα κρεβάτια ΜΕΘ ταξινομούνται ανάλογα με το επίπεδο φροντίδας που παρέχεται στον ασθενή. Συνήθως, αυτό εμπίπτει σε τρία επίπεδα, με το Επίπεδο 3 να παρέχει την πιο έντονη παρακολούθηση και το Επίπεδο 1 το χαμηλότερο. Σε όλες τις χώρες του ΟΟΣΑ, υπήρχαν κατά μέσο όρο 4,3 νοσοκομειακές κλίνες ανά 1.000 πληθυσμού το 2021 (ΟΟΣΑ, 2023). Οι υπηρεσίες και οι δομές υγείας συγκεντρώνονται σε μεγάλο βαθμό στις αστικές περιοχές. Πριν από την πανδημία υπήρχαν, κατά μέσο όρο, 4,2 νοσοκομειακές κλίνες ανά 1 000 κατοίκους—πολύ κάτω από τις 5,3 κλίνες



που ήταν η αναλογία στην ΕΕ συνολικά. Τα ποσοστά νοσοκομειακών κλινών και η μέση διάρκεια νοσηλείας (που επί του παρόντος πλησιάζει τον μέσο όρο των 7,4 ημερών της ΕΕ) έχουν παραμείνει σχετικά σταθερά από το 2013 (ΟΟΣΑ, 2023).

#### 4. Επιδημιολογική μελέτη καντινταιμιών σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ

Από την πρώτη του περιγραφή το 2009, το *Candida auris* έχει, μέχρι στιγμής, οδηγήσει σε μεγάλα νοσοκομειακά κρούσματα παγκοσμίως και θεωρείται μια αναδυόμενη παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία. Ο *Candida auris* έχει μία ανησυχητική δυνατότητα εισβολής και υψηλή μεταδοτικότητα μεταξύ ασθενών. Ταυτόχρονα, είναι σε θέση να αποικίζεται και να επιμένει τόσο σε ασθενείς όσο και σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο απόκτησης, εξάπλωσης και μόλυνσης. Παρουσιάζει διάφορες ιδιότητες λοιμογόνου δράσης και θερμοανεκτικότητα, οσμωτική ανοχή, νηματοποίηση, σχηματισμό βιοφίλμ και παραγωγή υδρολυτικών ενζύμων, που εμπλέκονται κυρίως στην παθογένειά του. Λόγω του δυσμενούς προφίλ αντοχής του σε διάφορους αντιμυκητιακούς παράγοντες και της έλλειψης αποτελεσματικών επιλογών θεραπείας, η εφαρμογή ισχυρών πρακτικών πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων (IPC) είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο και την ελαχιστοποίηση της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης του *C. Auris* (Rapti et al., 2023).

Μέχρι σήμερα, η σύγχρονη επιδημιολογία της καντινταιμίας που αποκτάται από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην Ελλάδα παραμένει άγνωστη καθώς υπάρχουν σπάνια δεδομένα. Με βάση αυτούς τους λόγους, στοχεύσαμε να

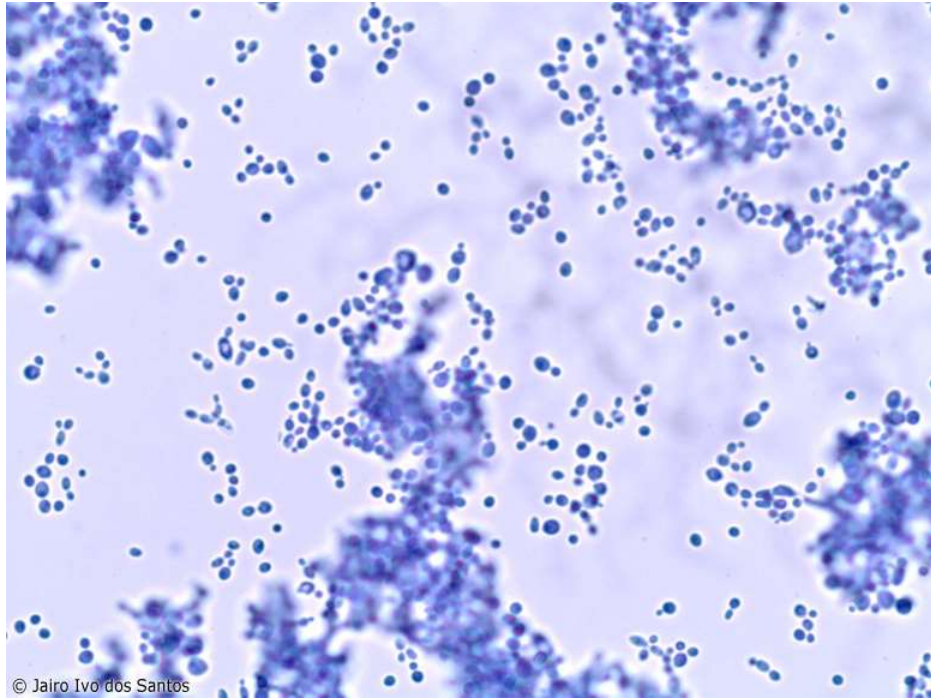
περιγράψουμε μια συνεχιζόμενη επιδημία *C. auris* BSIs σε ΜΕΘ ελληνικού ακαδημαϊκού νοσοκομείου τριτοβάθμιας περίθαλψης και να συγκρίνουμε τις επιδημιολογικές πτυχές της καντιναιμίας που αποκτήθηκε από τη ΜΕΘ πριν και κατά τη διάρκεια της εποχής COVID-19 στην μια προσπάθεια αποκρυπτογράφησης των σημερινών τοπικών προκλήσεων.

#### 4.1 Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Όλα τα μικροβιολογικά επιβεβαιωμένα επεισόδια καντιναιμίας σε ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονταν στο Π.Γ.Ν. «Αττικών» (Αθήνα), κατά την περίοδο 2009-2018 (προ-COVID-19 εποχή) και μεταξύ 01/01/2020-30/06/2023 (μετά-COVID-19 εποχή), θα αναλυθούν αναδρομικά. Το «Αττικών» είναι ένα σύγχρονο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο και το μεγαλύτερο στην περιοχή της Δυτικής Αττικής, με δυνατότητα 750 κλινών, που λειτουργούσε ως κέντρο αναφοράς της COVID-19 για την Κεντρική Ελλάδα και τα νησιά του Αιγαίου (2η Περιφερειακή υγειονομική αρχή) από τις αρχές της πανδημίας.

Η καντιναιμία θα οριστεί ως η απομόνωση *Candida* spp. από τουλάχιστον μία καλλιέργεια αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ένα επεισόδιο θα οριστεί ως καντιναιμία σχετιζόμενη με τη ΜΕΘ εάν εμφανιστεί >48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ (Bassetti et al., 2019). Επακόλουθες θετικές καλλιέργειες αίματος με το ίδιο *Candida* spp. από ένα μόνο ασθενή θα θεωρηθεί ως νέο επεισόδιο εάν τα επεισόδια εμφανίστηκαν με διαφορά >4 εβδομάδων, μαζί με την κάθαρση της προηγούμενης καλλιέργειας αίματος και την επίλυση όλων των κλινικών χαρακτηριστικών της λοίμωξης.

Οι καλλιέργειες με διαφορετικά *Candida* spp., ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα μεταξύ της νέας και της προηγούμενης θετικής καλλιέργειας αίματος, θα θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύουν νέα επεισόδια. Ασθενείς με μικτή καντιναιμία (απομόνωση  $\geq 2$  διαφορετικών *Candida* spp. από ένα μόνο δείγμα), θα συμπεριληφθούν. Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών (φύλο και ηλικία), η υποκείμενη νόσος και τα μυκητολογικά ευρήματα θα ληφθούν από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων του μικροβιολογικού εργαστηρίου.



Εικόνα 4.1 Ανάλυση μικροσκοπίου για Candida Spp

Οι ασθενείς με COVID-19 θα είναι PCR θετικοί για το SARS-CoV-2 σε αναπνευστικά δείγματα (ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, βρογχικές εκκρίσεις ή BAL). Οι ασθενείς με καντινταιμία σχετιζόμενη με COVID-19 θα οριστούν ως εκείνοι που ανέπτυξαν καντινταιμία ενώ νοσηλεύονταν λόγω λοίμωξης από SARS-CoV-2, ενώ η ομάδα των ασθενών χωρίς COVID-19 θα περιλαμβάνει αυτούς με καντινταιμία, αλλά χωρίς ενδείξεις COVID-19. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, η χρονική στιγμή των κυμάτων COVID-19 στην Ελλάδα ήταν η εξής:

- πρώτο κύμα, 26 Φεβρουαρίου έως 31 Μαΐου 2020
- δεύτερο κύμα, 1 Ιουνίου 2020 έως 17 Ιανουαρίου 2021
- τρίτο κύμα, 18 Ιανουαρίου έως 21 Ιουνίου 2021
- τέταρτο κύμα, 22 Ιουνίου έως 19 Δεκεμβρίου 2021
- πέμπτο κύμα 20 Δεκεμβρίου 2021 έως 5 Ιουνίου 2022
- έκτο κύμα 6 Ιουνίου 2022 έως σήμερα (20)

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου (226/14-04-2021). Η γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς δεν απαιτήθηκε.

#### 4.2 Στατιστική ανάλυση

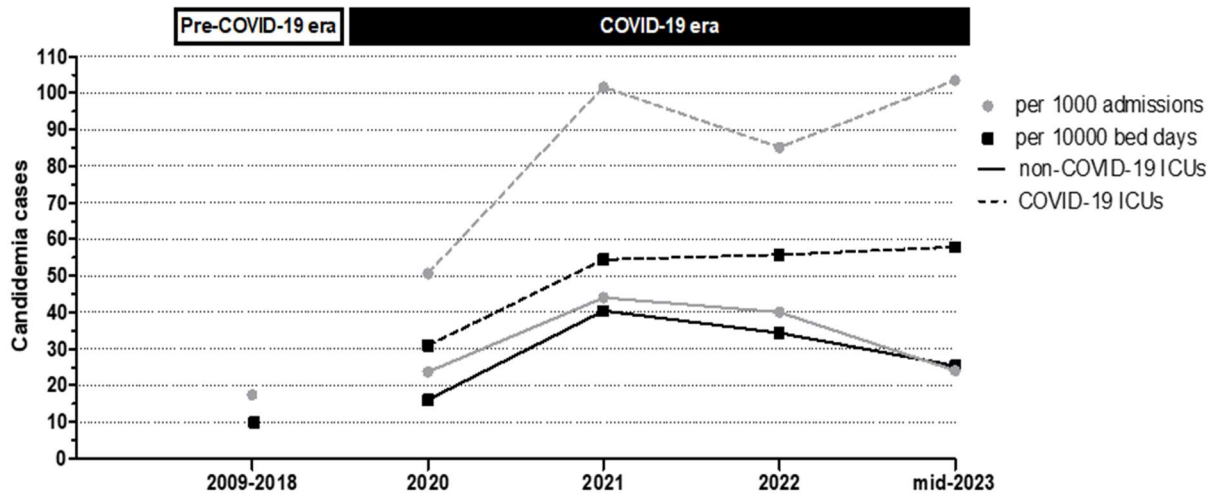
Η συχνότητα εμφάνισης της καντινταιμίας θα εκφραστεί ως η αναλογία των επεισοδίων ανά 1.000 εισαγωγές ασθενών στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, καθώς και

ανά 10.000 ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, τιμές που θα ληφθούν από τη διοικητική βάση δεδομένων του νοσοκομείου, ενώ η τάση της με την πάροδο του χρόνου θα αξιολογηθεί με ANOVA ακολουθούμενη από μετα-δοκιμή για γραμμική τάση. Οι αλλαγές στην κατανομή των *Candida spp.* και στην *in vitro* ευαισθησία κατά τη διάρκεια των ετών θα αξιολογηθούν χρησιμοποιώντας το τεστ Fisher. Σε κάθε περίπτωση, μια τιμή  $p < 0,05$  θα θεωρηθεί ότι υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά. Όλα τα δεδομένα θα αναλυθούν χρησιμοποιώντας το πακέτο λογισμικού GraphPad Prism, έκδοση 8.0.

#### 4.3 Αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης

Στην εποχή του COVID-19 νοσηλεύονταν στις ΜΕΘ του κέντρου μας 2.783 ενήλικες. Συνολικά καταγράφηκαν 140 καντιναιμικοί ασθενείς, εκ των οποίων 2 (1%) είχαν ξεχωριστά επεισόδια με διαφορετικά *Candida spp.* κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Μεταξύ των 142 κρίσεων καντιναιμίας, οι 8 (6%) ήταν μικτές καντιναιμίες. Υπήρχαν 90 (64%) άνδρες ασθενείς και η διάμεση (εύρος) ηλικία τους ήταν 67 (26 έως 97) έτη. Συγκεκριμένα, 39 (28%) επεισόδια εμφανίστηκαν σε ενήλικες μεταξύ 18 και 59 ετών και 101 (72%) σε ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 60$  ετών).

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης της καντιναιμίας, οι πιο συχνές υποκείμενες ασθένειες ήταν ο COVID-19 (74/140, 53%) και η κακοήθεια αιματολογικού ή συμπαγούς οργάνου (12/140, 9%). Η συνολική (εύρος) συχνότητα εμφάνισης *Candida* BSIs στη ΜΕΘ μεταξύ 2020 και 2022 ήταν 55,71 (28,78-70,72) περιπτώσεις/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ (40,21 [19,13-48,78] περιπτώσεις/10.000 αυξημένο ποσοστό σε σύγκριση με τις ημέρες κατάκλισης). τα έτη 2009-2018 (17,46 [2,54-32,18] περιστατικά/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ, 9,88 [1,09-21,54] περιστατικά/10.000 κρεβατοημέρες,  $p = 0,0013$ ).



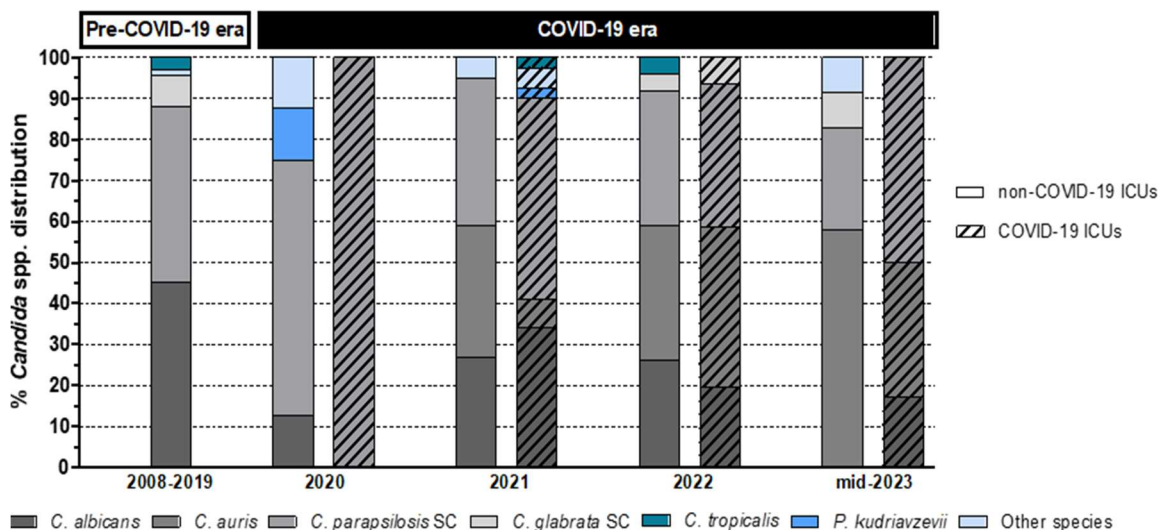
Γράφημα 4.1 Χρονικές αλλαγές στα επεισόδια καντινταιμίας (ανά 1.000 εισαγωγές και ανά 10.000 ημέρες κρεβάτι) στο περιβάλλον της ΜΕΘ πριν από (2009 έως 2018) (16) και κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 (2020 έως τα μέσα του 2023)

Ειδικότερα, η συχνότητα (εύρος) της καντινταιμίας ήταν 89,51 (50,63-101,60) περιστατικά/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ COVID-19 (52,62 [30,89-55,73] περιπτώσεις/10.000 ημέρες κρεβάτι) έναντι 37,40- μη (23,970) περιπτώσεις (23,970) Εισαγωγές στη ΜΕΘ COVID-19 (30,79 [16,07-40,41] περιστατικά/10.000 κρεβάτια). Τα αντίστοιχα ποσοστά για το πρώτο εξάμηνο του 2023 ήταν 32,32 περιστατικά/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ (31,21 περιστατικά/10.000 κρεβατοημέρες), 103,45 περιπτώσεις/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ COVID-19 (57,86 περιπτώσεις/10.000 κρεβατοκάμαρες) και 24 περιπτώσεις/10.000 κρεβατοκάμαρες. -19 εισαγωγές ΜΕΘ (25,38 περιστατικά/10.000 ημέρες κλίνης).

Σημαντικές αλλαγές στην κατανομή των απομονωθέντων στην κυκλοφορία του αίματος *Candida* σημειώθηκαν στην εποχή του COVID-19. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά *C. albicans* μειώθηκαν σημαντικά από την προ-πανδημική έως την πανδημική εποχή (46% έως 23%) παράλληλα με μια αξιοσημείωτη αύξηση στα ποσοστά *C. auris* (0% έως 27%,  $p < 0,0001$ ). Δεν καταγράφηκε σημαντική αλλαγή στις αναλογίες άλλων *Candida* spp.

Στην πραγματικότητα, το *C. parapsilosis* αντιπροσώπευε την πλειονότητα των απομονώσεων ( $n = 63$ , εκ των οποίων το *C. parapsilosis sensu stricto*  $n = 62$  και το *C. orthopsilosis*  $n = 1$ , 42% έναντι 43% στην προ-COVID-19 εποχή), ακολουθήθηκε από *C. auris* ( $n = 40$ ; 27%), *C. albicans* ( $n = 35$ ; 23%), *N. glabratus* ( $n = 4$ ; 3%), *P. kudriavzevii* ( $n = 2$ ; 1%), *C. tropicalis* ( $n = 2$ , 1%) και σπάνια *Candida* spp. ( $n = 5$ , εκ

των οποίων *M. guilliermondii* η = 2, *C. lusitaniae* η = 2 και *C. dubliniensis* η = 1, 3%). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική διασπορά των απομονώσεων *Candida* μεταξύ των ΜΕΘ COVID-19 και μη-COVID-19 ( $p > 0,10$ ).



Γράφημα 4.2 Χρονικές κατανομές *Candida* spp. στη ΜΕΘ πριν (2009 έως 2018) και κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 (2020 έως μέσα 2023)

Μεταξύ των αζολών που δοκιμάστηκαν, παρατηρήθηκε κυρίως μειωμένη ευαισθησία στη φλουκοναζόλη. Συγκεκριμένα, το 3% των στελεχών *C. albicans*, 95% των στελεχών *C. auris* και 41% των στελεχών *C. parapsilosis* SC ήταν ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη, ενώ το 3% των απομονώσεων *C. parapsilosis* SC κατηγοριοποιήθηκαν ως ευαίσθητα με αυξημένη έκθεση. Τα ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη στελέχη *C. parapsilosis* SC απομονώθηκαν τόσο από ασθενείς με COVID-19 (32%) όσο και από ασθενείς χωρίς COVID-19 (68%). Επιπλέον, εκείνα με τα υψηλότερα MIC για τη φλουκοναζόλη ( $\geq 32$  mg/L) ήταν επίσης ανθεκτικά στη βορικοναζόλη. Ανησυχητικά, το ποσοστό απομόνωσής τους αυξανόταν σταθερά, από 20% κατά την προ-πανδημική εποχή σε 41% από το 2020 έως τα μέσα του 2023 ( $p = 0,0004$ ). Το anidulafungin και το micafungin εμφάνισαν εξαιρετική in vitro δράση έναντι όλων των απομονώσεων εκτός από ένα που δοκιμάστηκαν.

#### 4.4 Μελέτη περίπτωσης ασθενούς (1)

Ειδικότερα, 1/61 (1%) *C. auris* που ανάρρωσε από ασθενή ΜΕΘ με αιματολογικό COVID-19 εμφάνισε διασταυρούμενη ανοχή και στις τρεις εχινοκανδίνες (anidulafungin, caspofungin και micafungin CLSI MICs  $>8$ ,  $>8$  και  $>8$  mg/L ,

αντίστοιχα) και στη φλουκοναζόλη (CLSI MIC 64 mg/L), αλλά όχι στην αμφοτερικίνη B (CLSI MIC 0,5 mg/L).

Η ασθενής δεν υποβλήθηκε σε έλεγχο για μεταφορά *C. auris* κατά την εισαγωγή της στη ΜΕΘ στα μέσα Μαρτίου 2022. Την ημέρα 19, εμφάνισε κανδαιμία *C. parapsilosis*, οι καθετήρες άλλαξαν και χορηγήθηκε anidulafungin (100 mg q24h) για 14 ημέρες. Οι επαναλαμβανόμενες επόμενες καλλιέργειες αίματος (ημέρες 21, 26, 32, 41 και 43) ήταν αρνητικές για *Candida*. Την ημέρα 66, υποβλήθηκε σε έλεγχο για πρώτη φορά (δείγματα επιχρίσματος δέρματος μασχάλης/βουβωνικής χώρας) και βρέθηκε αποικισμένη με ευαίσθητο στην εχινοκανδίνη *C. auris* (anidulafungin, caspofungin και micafungin CLSI MICs των 0,06, 0,25 και 0,03 mg/L αντίστοιχα, ). Την ημέρα 80, το anidulafungin (100 mg ανά 24ωρο) χορηγήθηκε εμπειρικά σύμφωνα με την απόφαση των γιατρών λόγω επίμονου πυρετού και ουδετεροπενίας. Την ημέρα 82, η καλλιέργεια αίματος ήταν αρνητική για *Candida*. Την ημέρα 92, ο ασθενής ανέπτυξε ανθεκτικό στην εχινοκανδίνη *C. auris* BSI. Η απομόνωση BSI περιείχε μια μη συνώνυμη μετάλλαξη (S639F) στην περιοχή hotspot-1 του Fks1, ενώ η απομόνωση από το δείγμα επιτήρησής της είχε έναν άγριου τύπου φαινότυπο Fks1. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα απομονωμένα στελέχη είχαν τον ίδιο γονότυπο (και οι δύο γονότυπος 17, 66-19-9-60-10-18-36-29-22-19-11-9).

Την ημέρα 96, προστέθηκε λιποσωμική αμφοτερικίνη B (2 mg/kg q24h) στο θεραπευτικό σχήμα, ωστόσο η καλλιέργεια αίματος ήταν ακόμα θετική για *C. auris* την ημέρα 99. Την ημέρα 102, ο ασθενής πέθανε από σηπτικό σοκ. Αντοχή στις εχινοκανδίνες δεν έχει ανιχνευθεί σε άλλα στελέχη *C. auris* στο νοσοκομείο μας κατά την περίοδο της μελέτης. Έκρηξη BSIs *C. auris*.

### 3.5 Μελέτη περίπτωσης ασθενούς (2)

Τον Μάρτιο του 2021, μια 83χρονη γυναίκα μη-COVID-19 ασθενής εισήχθη σε παθολογική πτέρυγα του νοσοκομείου μας λόγω εντερικής απόφραξης. Πριν από την εισαγωγή της, δεν είχε ιστορικό ταξιδιού στο εξωτερικό, αλλά είχε μια πρόσφατη (εντός 1 μήνα) νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης που βρίσκεται στην Αθήνα. Την ημέρα 5, η καλλιέργεια αίματος που ελήφθη κατά την εισαγωγή αποκάλυψε *C. auris*. Μια αναδρομική αναζήτηση στη βάση δεδομένων έδειξε ότι το *C. auris* δεν είχε απομονωθεί στο παρελθόν από κανέναν ασθενή στο νοσοκομείο μας. Ο ασθενής απομονώθηκε στο τμήμα λοιμωδών νοσημάτων, οι καθετήρες άλλαξαν και χορηγήθηκε μикаφουγκίνη (100 mg ανά 24ωρο) σύμφωνα με την απόφαση των

γιατρών για 8 ημέρες. Έλεγχος (δείγματα βαμβακιού δέρματος μασχάλης/βουβωνικής χώρας) των στενών επαφών της (ασθενείς που νοσηλεύονταν στο ίδιο δωμάτιο κατά την ίδια περίοδο του περιστατικού ή εκείνοι που κατέλαβαν το ίδιο κρεβάτι με την περίπτωση αμέσως μετά) και περιβαλλοντική δειγματοληψία σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα αρνητικό για το *C. auris*, αν και βρέθηκε αποικισμένη με *C. auris*.

Οι στενές επαφές υγειονομικής περίθαλψης και οι επαφές εκτός νοσοκομείου (μέλη της οικογένειας) δεν υποβλήθηκαν σε έλεγχο. Οι επόμενες καλλιέργειες αίματος (ημέρες 7 και 16) ήταν αρνητικές για *Candida*. Την 28η ημέρα, η βελτιωμένη κλινική της κατάσταση οδήγησε στο εξιτήριο από το νοσοκομείο. Πραγματοποιήθηκε περιβαλλοντικός καθαρισμός με βάση το χλώριο στους θαλάμους όπου νοσηλεύονταν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της. Τον Ιούνιο του 2021, ένας 68χρονος άνδρας ασθενής εμφάνισε *C. auris* BSI 26 ημέρες μετά την εισαγωγή του σε ΜΕΘ COVID-19. Ο ασθενής νοσηλεύτηκε αρχικά σε θάλαμο COVID-19 για 2 ημέρες και έχει ελεγχθεί αρνητικός για μεταφορά *C. auris* πριν την εισαγωγή του στη ΜΕΘ. Δεν του έγινε έλεγχος *C. auris* κατά τη διάρκεια της 26ήμερης παραμονής του στη ΜΕΘ, ενώ εξετάστηκε και βρέθηκε αποικισμένος με *C. auris* (δείγματα επιχρίσματος δέρματος μασχάλης/βουβωνικής χώρας) μετά την ειδοποίηση για θετική αιμοκαλλιέργεια την 29η ημέρα.

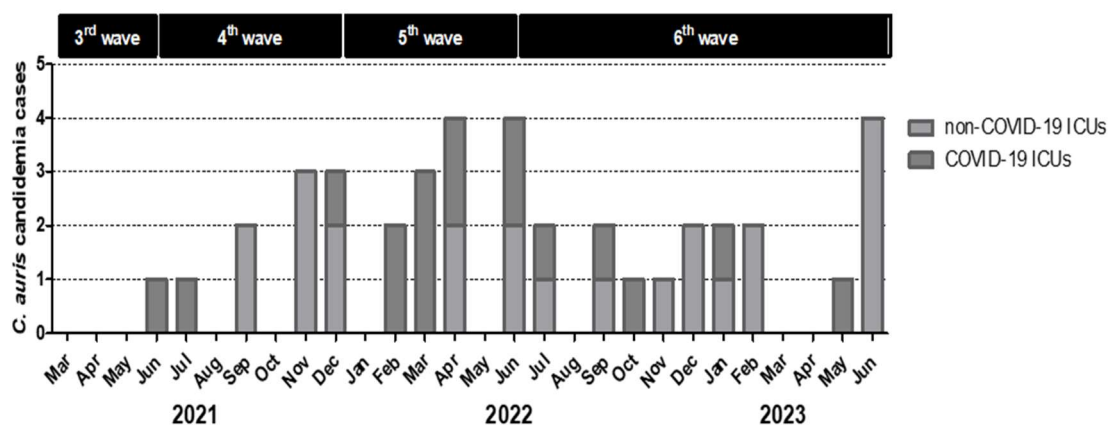
Κατά το διάστημα των 3 μηνών που μεσολάβησε από την ταυτοποίηση του ασθενούς-δείκτη, η ικανότητα ελέγχου της λοίμωξης και των μέτρων πρόληψης ήταν περιορισμένη λόγω της έκτακτης ανάγκης COVID-19 και, ως εκ τούτου, η παρακολούθηση για το *C. auris* δεν πραγματοποιήθηκε σε τακτική βάση. Οι καθετήρες άλλαξαν και ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με caspofungin (50 mg q24h) για 12 ημέρες. Τις ημέρες 32 και 43, οι καλλιέργειες αίματος ήταν αρνητικές για *Candida*. Την 50ή ημέρα, η βελτιωμένη κλινική κατάσταση του ασθενούς οδήγησε σε εξιτήριο από τη ΜΕΘ.

#### 4.5 Περιστατικά καντιναιμίας κατά τη διάρκεια των κυμάτων μετάδοσης του COVID-19

Δύο χρόνια μετά την πρώτη τοπικά αποκτηθείσα *C. auris* BSI, η επιδημία συνεχίζεται. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν 40 σχετιζόμενες με το *C. auris* καντιναιμίες που αποκτήθηκαν από τη ΜΕΘ. 10 από τον Ιούνιο έως τον Δεκέμβριο του 2021, 21 κατά το 2022 και 9 από Ιανουάριο έως Ιούνιο 2023. Το Γράφημα 3.3 υποδηλώνει μια επιδημία που αυξήθηκε σε κορύφωση τον Απρίλιο του 2022, με μια δεύτερη κορυφή



να εντοπίστηκε τον Ιούνιο του 2022 και μια τρίτη εξίσου υψηλή κορυφή τον Ιούνιο του 2023. Τα επεισόδια εμφανίστηκαν είτε σε ασθενείς με COVID-19 (42%) είτε σε ασθενείς χωρίς COVID-19 (58%). Ανησυχητικά, το *C. auris* ήταν το κύριο παθογόνο των Candida BSIs στη ΜΕΘ (50%) κατά το πρώτο εξάμηνο του 2023.



Γράφημα 4.3 Περιστατικά καντιναιμίας *C. auris* (n=40) κατά τη διάρκεια των κυμάτων μετάδοσης του COVID-19 σε πληθυσμούς ασθενών ΜΕΘ

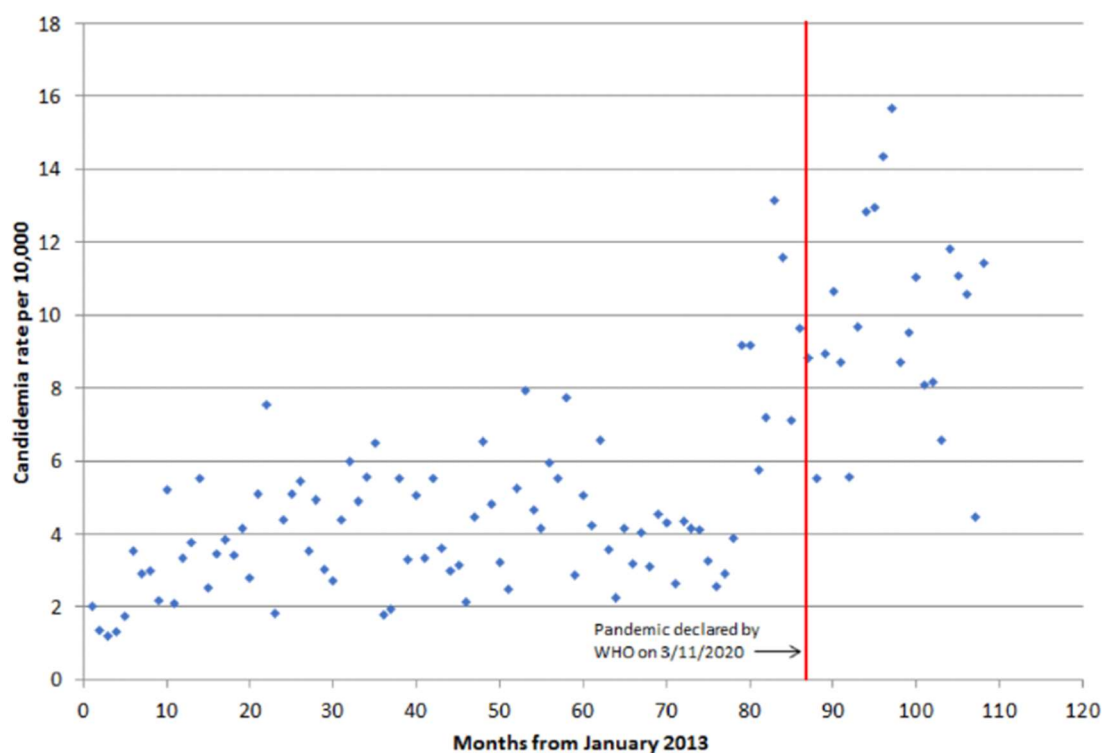
## 5. Συμπεράσματα

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν αυξανόμενες αναφορές για κρούσματα *C. auris* μεταξύ ασθενών με COVID-19. Οι ασθενείς με COVID-19 συνήθως νοσηλεύονται σε ΜΕΘ για παρατεταμένες περιόδους και λαμβάνουν μηχανικό αερισμό και πολλαπλούς κύκλους αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζεται με το COVID-19 μαζί με τη θεραπεία με παράγοντες κατά της ιντερλευκίνης-6, όπως η τοσιλιζουμάμπη και τα κορτικοστεροειδή, καθιστούν αυτούς τους ασθενείς ευάλωτους σε μυκητιασικές λοιμώξεις. Επιπλέον, το *C. auris* επιδεικνύει υψηλή τάση για ανάπτυξη αντιμυκητιακής αντοχής υπό επιλεκτική πίεση.

Το *C. auris* έχει εμπλακεί σε διάφορες λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις του αίματος και του ουροποιητικού συστήματος, ωτίτιδα, λοιμώξεις δέρματος και οστών, μυοκαρδίτιδα και μηνιγγίτιδα.

Τα τελευταία χρόνια, η πανδημία του COVID-19 και η εμφάνιση του *C. auris* έχουν αλλάξει το επιδημιολογικό τοπίο της καντιναιμίας παγκοσμίως. Κατά την εποχή του COVID-19, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση της συχνότητας της καντιναιμίας. Εν τω μεταξύ, έχει καταγραφεί ένα αυξανόμενο ποσοστό αντίστασης στη φλουконаζόλη του *C. parapsilosis* SC. Ανησυχητικά, τα BSI που οδηγούνται από το *C. auris* και η δυναμική μετάδοσης τους έχουν αναδειχθεί ως πρωταγωνιστές στην επερχόμενη μετάβαση στη μετα-πανδημική μονάδα ΜΕΘ.

Τα ποσοστά καντιναιμίας αυξήθηκαν σημαντικά μετά την έναρξη της πανδημίας COVID-19. Οι ασθενείς με καντιναιμία στη μετά τον COVID-19 εποχή τείνουν να έχουν μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, να είναι πιο βαριά άρρωστοι και να έχουν αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς στην προ-COVID-19 εποχή. Ο COVID-19 και η μεγαλύτερη ηλικία ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τον περαιτέρω καθορισμό των παραγόντων κινδύνου για καντιναιμία σε ασθενείς με COVID-19 (Colburn et al., 2022).



Εικόνα 5.1 Ποσοστό καντινταιμίας ανά 10'000 ημέρες νοσηλείας (Ιανουάριος 2013 – Ιανουάριος 2022)

Η συνεχώς εξελισσόμενη επιδημιολογία της καντινταιμίας παγκοσμίως έχει σημαντικές επιπτώσεις στη διαχείριση των ασθενών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συνεχή περιφερειακή παρακολούθηση, ειδικά κατά τη διάρκεια ακραίων γεγονότων, όπως η απροσδόκητη πανδημία COVID-19, η οποία μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στο επιδημιολογικό πρότυπο λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη. Μέχρι σήμερα, η κατανομή των ειδών της καντινταιμίας στην Ελλάδα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, ενώ λείπουν στοιχεία για το προφίλ αντιμυκητιασικής αντοχής των απομονωθέντων στελεχών της κυκλοφορίας του αίματος. Στην εποχή του COVID-19, η πλειονότητα των αριθμητικά περιορισμένων μελετών διεξήχθη στη ΜΕΘ COVID-19 κατά την αρχική φάση της πανδημίας (από τον Μάρτιο 2020 έως τον Οκτώβριο 2021). Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματά τους μπορεί να μην είναι ευρέως εφαρμόσιμα.

Τον Μάρτιο του 2020, το «Αττικόν» ορίστηκε ως ένα από τα κέντρα παραπομπής στην περιοχή της Αττικής για την παροχή υπηρεσιών φροντίδας για τον COVID-19. Κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της πανδημίας, έχουν εφαρμοστεί αρκετές αλλαγές στη ροή εργασιών ρουτίνας για την αντιμετώπιση της αύξησης των ασθενών με COVID-19, που περιλαμβάνουν ακύρωση μη επειγουσών χειρουργικών και ιατρικών διαδικασιών καθώς και επισκέψεις σε εξωτερικούς ασθενείς, μετατροπή έκτακτης ανάγκης, μιας από τις δύο υφιστάμενες ΜΕΘ σε ΜΕΘ COVID-19 και δημιουργία νέας και μετατροπή αρκετών θαλάμων σε εξειδικευμένες μονάδες μη εντατικής θεραπείας COVID-19 που λειτουργούσαν για διάφορες χρονικές περιόδους ανάλογα με τη βαρύτητα των κυμάτων μετάδοσης της μόλυνσης στη χώρα μας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το «Αττικόν» παρακολουθεί περιπτώσεις υψηλής πολυπλοκότητας, συμπεριλαμβανομένων ΜΕΘ ενηλίκων, παιδιατρικών και νεογνών, αιματολογικών και ογκολογικών θαλάμων καθώς και μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών και HIV/AIDS, οι υπηρεσίες των οποίων δεν μπόρεσαν να διακοπούν πλήρως, αλλά μειώθηκαν στο ελάχιστο. πιθανό πτυχίο. Το νοσοκομείο έχει επιστρέψει στα προ-COVID-19 επίπεδα λειτουργίας από τα μέσα του 2022 και μετά, διατηρώντας μόνο μία ΜΕΘ και μία πτέρυγα αφιερωμένη στη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη COVID-19.

### 5.1 Αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης Candida BSI αυξήθηκε σημαντικά από 17,46 περιπτώσεις/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ (9,88 περιπτώσεις/10.000 ημέρες κρεβάτι) κατά την περίοδο 2009-2018 (16) σε 55,71 περιπτώσεις/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ (40,21 περιπτώσεις/200 κλίνες κατά τη διάρκεια 10 ημερών)  $p = 0,0013$ ). Στην πραγματικότητα, το ποσοστό επίπτωσης της λοίμωξης ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με COVID-19 (89,51 περιπτώσεις/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ COVID-19 [52,62 περιπτώσεις/10.000 ημέρες κρεβάτι] έναντι 37,40 περιστατικών/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ εκτός COVID-19 [30,79 περιπτώσεις/ 10.000 ημέρες κρεβάτι]), όπως περιγράφηκε προηγουμένως (30, 31). Σημειώνεται ότι η συχνότητα της καντινταιμίας ήταν ακόμη υψηλή κατά το πρώτο εξάμηνο του 2023, δηλαδή 32,32 περιστατικά/1.000 εισαγωγές ΜΕΘ (31,21 περιπτώσεις/10.000 ημέρες κρεβάτι), 103,45 κρούσματα/1.000 νοσηλεία COVID-19, εισαγωγές ΜΕΘ COVID-19 (5108 περιπτώσεις εισαγωγές ΜΕΘ/1.000 κλίνες/5108. ημέρες) και 24,05 κρούσματα/1.000 εισαγωγές στη ΜΕΘ εκτός COVID-19 (25,38 περιστατικά/10.000 κρεβατοημέρες).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει σημαντικά αυξημένη συχνότητα καντινταιμίας μεταξύ ασθενών με COVID-19 που χρειάζονται φροντίδα στη ΜΕΘ, κάτι που συμφωνεί με τα ευρήματά μας. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένου ότι οι πληθυσμοί ασθενών που συγκρίνονται είναι εντελώς διαφορετικοί ως προς την παθολογία και τις υποκείμενες συννοσηρότητες.

Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας συνάδουν με προηγουμένως δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες που αναφέρουν ότι η συχνότητα εμφάνισης Candida BSIs στην ομάδα που δεν ήταν COVID-19 ήταν χαμηλότερη πριν από την πανδημία. Η διαφορά που παρατηρήθηκε μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι εισαγωγές σε νοσοκομεία σε περιπτώσεις μη COVID-19 είχαν περιοριστεί σε σοβαρές αιτιολογίες, δηλαδή σε ασθενείς που είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής και υψηλότερο κίνδυνο για νοσοκομειακές λοιμώξεις, σε συνδυασμό με εξασθενημένες πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της κρίσης. Όσον αφορά την τοπική επιδημιολογία, ανάλογες τάσεις έχουν καταγραφεί στο παρελθόν σε δύο ελληνικές ΜΕΘ ενηλίκων.

Μια μελέτη ενός κέντρου που διεξήχθη στην Αθήνα βρήκε σχεδόν τριπλάσιο ποσοστό εμφάνισης καντινταιμίας σε ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες χωρίς COVID-19 (103,33 έναντι 38,00-42,01/1.000 εισαγωγές στη ΜΕΘ)

(Routsis et al., 2022), που είναι χαμηλότερη από την πενταπλάσια αύξηση που παρατηρείται στο ίδρυμά μας. Παρόμοιες παραλλαγές εντός της χώρας έχουν περιγραφεί προηγουμένως πιθανώς λόγω διαφορών στη χρονική περίοδο της πανδημίας σχετικά με τον αντίκτυπο των ποικίλων κυμάτων μετάδοσης, τις τοπικές πρακτικές και πρωτόκολλα επιτήρησης, την κατανάλωση αντιμυκητιασικών φαρμάκων και τους πληθυσμούς ασθενών που λαμβάνουν συνυπολογίζουν τα μεταβλητά ποσοστά των χειρουργικών/ογκολογικών περιστατικών.

Εν μέσω της πανδημίας, το *C. parapsilosis* SC κατείχε το προβάδισμα στη ΜΕΘ (42% έναντι 43% στην προ-COVID-19 εποχή) (Siorpi et al., 2020). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διασπορά των απομονωμένων στελεχών της κυκλοφορίας του αίματος *Candida* μεταξύ των ΜΕΘ COVID-19 και μη-COVID-19 κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Ωστόσο, το πιο ανησυχητικό μας εύρημα ήταν η διάδοση του *C. auris* candidemias που αλλοιώνει το φάσμα της λοίμωξης. Πράγματι, καταγράφηκε σχεδόν διπλάσια μείωση στη συνολική συχνότητα απομόνωσης του *C. albicans* (23% έναντι 46% στην προ-COVID-19 εποχή) (16) παράλληλα με σημαντική αύξηση στην ανάκτηση του *C. auris* σε σχέση με χρόνο (από 0% το 2020 σε 27% στα μέσα του 2023). Ένα χρόνο μετά την πρώτη αναφορά μεταφοράς *C. auris* σε Έλληνα ασθενή με κυστική ίνωση το 2019 εντοπίστηκε ασθενής με COVID-19 με καντιδαμία *C. auris* που νοσηλευόταν στη ΜΕΘ νοσοκομείου θωρακικών παθήσεων που βρίσκεται στην Αθήνα (Koukaki et al., 2022).

## 5.2 Καντινταμία και αντίκτυπος COVID-19 σε πολυανθεκτικούς οργανισμούς

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων προειδοποίησε για την προοδευτική εμφάνιση του *C. auris* στην Ευρώπη κατά την περίοδο 2020-2021, ενσωματώνοντας την Ελλάδα στις χώρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξάπλωσης του παθογόνου. Αναμφίβολα, η εξάπλωση αυτού του νοσοκομειακού παθογόνου επιδεινώθηκε από την πανδημία COVID-19. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα κρούσματα *C. auris* καταγράφηκαν ακόμη και σε χώρες σε πέντε ηπείρους που δεν είχαν αναφέρει ποτέ αυτό το είδος στην προ-COVID-19 εποχή.

Σε τοπική κλίμακα, τα ελληνικά νοσοκομεία δεν είχαν αντιμετωπίσει εστίες *C. auris* πριν από την πανδημία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Η έκτακτη ανάγκη COVID-19 μετέφερε το επίκεντρο των ομάδων πρόληψης λοιμώξεων από τη μείωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη στη βοήθεια του προσωπικού υγειονομικής περίθαλψης με ασφάλεια στη φροντίδα των ασθενών με

COVID-19 και στον μετριασμό της ενδονοσοκομειακής εξάπλωσης της ιογενούς λοίμωξης (Witt et al., 2022). Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το *C. auris* έχει την ικανότητα να αποικίζει αποτελεσματικά τις δερματικές επιφάνειες και να μένει σε κόγχες νοσοκομείων για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ενθαρρύνοντάς το να ευδοκιμεί και να εξαπλώνεται εύκολα ακόμη και κατά τη διάρκεια των ρυθμίσεων ρουτίνας. Έτσι, ο αυξημένος επιπολασμός του *C. auris* κατά την εποχή του COVID-19 θα μπορούσε να αποδοθεί σε παραβιάσεις ελέγχου των λοιμώξεων, ακατάλληλη χρήση εξοπλισμού ατομικής προστασίας, κακή τήρηση της υγιεινής των χεριών, ελλείψεις στα πρότυπα φροντίδας για τη συντήρηση επεμβατικών συσκευών και ανεπαρκή απολύμανση κοινόχρηστες ιατρικές συσκευές/εξοπλισμός, που θα μπορούσαν να ευνοούσαν τη μετάδοση από ασθενή σε ασθενή καθώς και τη μετάδοση του *C. auris* μεταξύ των εγκαταστάσεων (Witt et al., 2022).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κρούσματα του *C. auris* είναι δύσκολο να ελεγχθούν, αν και υπήρξαν περιπτώσεις όπου η μετάδοση του *C. auris* περιορίστηκε με μέτρα ελέγχου μετά την εμφάνιση περιορισμένων μόνο νοσοκομειακών εκθέσεων (Hinrichs et al., 2022). Ένας συνδυασμός παραγόντων θα μπορούσε να έχει συμβάλει στη συνεχή εξέλιξη της κλωνικής επιδημίας που περιγράφεται τώρα. Κατά την εποχή του COVID-19, παρατηρήθηκε εκτεταμένη χρήση και επαναχρησιμοποίηση γαντιών για τη φροντίδα περισσότερων του ενός ασθενών καθώς και μετακινήσεις προσωπικού σε διαφορετικές μονάδες του νοσοκομείου μας.

Επιπλέον, το «Αττικόν» δέχθηκε μεγάλο αριθμό ασθενών που μεταφέρθηκαν από ιδρύματα που βρίσκονται κυρίως στην Αθήνα όπου έχουν τεκμηριωθεί κρούσματα *C. auris* (μεταφορά ή μόλυνση). Ωστόσο, ο προσυμπτωματικός έλεγχος του *C. auris* κατά την εισαγωγή όλων των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο δεν είναι ακόμα κοινή πρακτική στα ελληνικά νοσοκομεία. Στην πραγματικότητα, αυτή η στρατηγική έχει προσαρμοστεί μόνο σε ασθενείς ΜΕΘ του κέντρου μας είτε κατά την εισαγωγή τους είτε τυχαία κατά τη νοσηλεία τους, αν και δεν έχει εφαρμοστεί αυστηρά. Επιπλέον, όταν ο αριθμός των ασθενών που αποικίστηκαν ή μολύνθηκαν από το *C. auris* αυξανόταν προοδευτικά, η απομόνωση ή η ομαδοποίηση μέχρι την έξοδο δεν μπορούσε να εφαρμοστεί όπως πριν λόγω ελλείψεων χώρου και αποκλειστικού νοσηλευτικού προσωπικού. Τέλος, δεν γνωρίζουμε εάν υπάρχουν περιοχές μολυσμένες με *C. auris* που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως δεξαμενές, καθώς η περιβαλλοντική δειγματοληψία διενεργήθηκε μόνο ως απάντηση στον εντοπισμό των πρώτων δύο BSI, ή το προσωπικό του νοσοκομείου που αποικίστηκε με *C. auris* ως δεν

έχουν ελεγχθεί. Ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τις περιβαλλοντικές θέσεις του παθογόνου ή τη μετάδοσή του από ασθενή σε ασθενή.

### 5.3 Επιδημιολογική μελέτη και φαρμακευτική θεραπεία

Στην έρευνα εντοπίστηκε, ένα ανθεκτικό στην εχινοκανδίνη απομόνωση που εξελίχθηκε *in vivo* κατά την έκθεση σε *anidulafungin* που οδήγησε στην εμφάνιση ενός μεταλλάγματος Fks1. Παρόμοια με τα ευρήματά μας, ανθεκτικά στην εχινοκανδίνη *C. auris* BSIs έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως δοκιμαστεί θετικοί για δερματική μεταφορά και είχαν υποστεί παρατεταμένη (19 έως 74 ημέρες) θεραπεία με εχινοκανδίνες που θέτουν σημαντική ανησυχία για την κλινική αντιμετώπιση. Κατά συνέπεια, η εξέλιξη εντός ημερών έως μηνών προς ανθεκτικούς φαινοτύπους που προκύπτουν από την αντιμυκητιακή πίεση απαιτεί στενή παρακολούθηση και επαναξιολογήσεις βάσει καλλιέργειας ασθενών με παρατεταμένη έκθεση σε εχινοκανδίνες. Ένα άλλο κρίσιμο ζήτημα είναι ότι τα δεδομένα έδειξαν μια προοδευτική αύξηση των BSI που αποδίδεται στο ανθεκτικό στη φλουκοναζόλη *C. parapsilosis* SC. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές έχουν εγκρίνει τη φλουκοναζόλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για *C. parapsilosis* SC BSIs σε συνδυασμό με την άμεση αφαίρεση του καθετήρα, ενώ η συστηματική χρήση της φλουκοναζόλης εξακολουθεί να κατέχει σημαντική θέση στον ελληνικό νοσοκομειακό τομέα.

Σε αντίθεση με τα ευρήματά μας, οι Routsis et al. παρατήρησε ότι η αντοχή στη φλουκοναζόλη στο *C. parapsilosis sensu stricto* μειώθηκε από 56% το 2012-2015 σε 49% το 2020-2021 σε ελληνική ΜΕΘ που εξυπηρετούσε μόνο ασθενείς με COVID-19 κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Ωστόσο, η αντοχή στη φλουκοναζόλη στο *C. parapsilosis* SC έχει εμφανιστεί γρήγορα παγκοσμίως από το 2018, με τις χώρες να αναφέρουν ποσοστά >10% να αυξάνονται απότομα στην εποχή του COVID-19, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματά μας.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, όταν συγκρίθηκαν τα σύνολα δεδομένων πριν από τον COVID-19 (2018-2019) και το COVID-19 (2020) στο πλαίσιο του προγράμματος επιτήρησης SENTRY, ένα αυξημένο επίπεδο αντίστασης στη φλουκοναζόλη (από 10% σε 14%) καταγράφηκε μεταξύ του *C. Parapsilosis* SC. Πράγματι, μπορεί να υποθεθεί ότι το φαινόμενο ενισχύθηκε από τις συνθήκες που δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια της έκτακτης ανάγκης της πανδημίας, συμπεριλαμβανομένου του συνωστισμού ασθενών, της ανεπάρκειας της υγιεινής που σχετίζεται με τη φροντίδα και της χαλάρωσης των

βασικών μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων, μεταξύ άλλων (Witt et al., 2022). Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί αρκετές ενδονοσοκομειακές και ενδονοσοκομειακές επιδημίες ομαδικών κρουσμάτων ανθεκτικών στη φλουκοναζόλη *C. parapsilosis* SC candidemias, που αφορούν κυρίως ασθενείς που δεν έχουν λάβει αζόλη (Daneshnia et al., 2023).

Έτσι, μια οριζόντια μετάδοση από ασθενή σε ασθενή, λόγω της τάσης του είδους να αποικίζει τα χέρια του υγειονομικού προσωπικού και των ιατροτεχνολογικών προϊόντων για μεγάλα χρονικά διαστήματα, αντί μιας επιλεκτικής πίεσης φαρμάκου που προκαλείται από την εκτεταμένη χρήση φλουκοναζόλης έχει πιθανώς προώθησαν το συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό επίπτωσής τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καντιναιμικοί ασθενείς που έχουν μολυνθεί με ανθεκτικό στη φλουκοναζόλη *C. parapsilosis* SC έχουν χειρότερη έκβαση και υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από εκείνους που έχουν μολυνθεί με στελέχη ευαίσθητα στη φλουκοναζόλη (32-64% έναντι 20-27%) (Arastehfar et al., 2021).

Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης *Candida* BSI αυξήθηκε δραματικά κατά την εποχή του COVID-19. Το *C. auris* αναδείχθηκε μεταξύ των κύριων αιτιολογικών παραγόντων που υποστηρίζουν τη συνεχή επαγρύπνηση και την αυστηρή τήρηση των πρακτικών ελέγχου των λοιμώξεων, ενώ απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να ρίξουν φως στην πιθανή περιφερειακή ενδημικότητα του. Εν τω μεταξύ, η αντοχή στη φλουκοναζόλη στο *C. parapsilosis* SC παρουσίασε μια ανοδική τάση υπογραμμίζοντας την ανάγκη για αυξημένη ευαισθητοποίηση. Η έγκαιρη εφαρμογή των δραστηριοτήτων επιτήρησης και αντιμυκητιασικής διαχείρισης είναι ζωτικής σημασίας για τον περιορισμό της επιλογής και της εξάπλωσης της αντοχής στην εχινοκανδίνη στο *C. auris*.

Τέλος, η εθνική επιτήρηση, ένα εργαστήριο αναφοράς μυκητολογίας που παρέχει δοκιμές αναφοράς σε νοσοκομειακά εργαστήρια καθώς και εθνική καθοδήγηση για εργαστηριακές δοκιμές και έλεγχο λοιμώξεων είναι βασικά στοιχεία που απαιτούνται για τον έλεγχο του *C. auris*. Ο τοπικός έλεγχος του *C. auris* το συντομότερο δυνατό μετά την εισαγωγή μιας περίπτωσης καθυστέρησης της εγκατάστασης του *C. auris* σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης θα έχει πανεθνικό όφελος για τους ασθενείς μειώνοντας τις μελλοντικές λοιμώξεις από το *C. auris* που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη.

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, η εκτεταμένη χρήση του προστατευτικού εξοπλισμού του υποστρώματος, οι πολλαπλές ρόμπες και οι στρώσεις γαντιών, οι ελλείψεις στις διαδικασίες καθαρισμού και απολύμανσης, η ελλιπής τήρηση της



υγιεινής των χεριών από το προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης, μαζί με τη χαμηλή αναλογία νοσηλευτών προς ασθενή, πρέπει να αντιμετωπιστούν για να συμβάλλουν στην μείωση της ευρείας μετάδοσης του *C. auris*.

## Βιβλιογραφία

1. Alenazy, H., Alghamdi, A., Pinto, R., & Daneman, N. (2021). *Candida* colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 357-362.
2. Arastehfar, A., Hilmioğlu-Polat, S., Daneshnia, F., Pan, W., Hafez, A., Fang, W., ... & Lass-Flörl, C. (2021). Clonal candidemia outbreak by *Candida parapsilosis* carrying Y132F in Turkey: evolution of a persisting challenge. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 676177.
3. Araujo, J. M., de Almeida Junior, J. N., Magri, M. M. C., Costa, S. F., & Guimarães, T. (2024). Epidemiological Assessment and Risk Factors for Mortality of Bloodstream Infections by *Candida* sp. and the Impact of the COVID-19 Pandemic Era. *Journal of Fungi*, 10(4), 268.
4. Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Vena, A., Trucchi, C., Ansaldi, F., Antonelli, M., ... & Montravers, P. (2019). Incidence and outcome of invasive candidiasis in

- intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Critical Care*, 23(1), 1-7.
5. Bouza, E., & Muñoz, P. (2008). Epidemiology of candidemia in intensive care units. *International journal of antimicrobial agents*, 32, S87-S91.
  6. Colaneri, M., Giusti, E. M., Genovese, C., Galli, L., Lombardi, A., & Gori, A. (2023, July). Mortality of patients with candidemia and COVID-19: a systematic review with meta-analysis. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 10, No. 7, p. ofad358). US: Oxford University Press.
  7. Colburn, N., Nichols, C., Lustberg, M., Day, S., Haden, M., & Liscynsky, C. (2022). Candidemia before and after the COVID-19 pandemic: An analysis of risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 2(S1), s77-s78.
  8. Daneshnia, F., de Almeida Júnior, J. N., Ilkit, M., Lombardi, L., Perry, A. M., Gao, M., ... & Arastehfar, A. (2023). Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *The Lancet Microbe*.
  9. Dixit, D., Jen, P., Maxwell, T. D., Smoke, S., McCracken, J. A., Cardinale-King, M., ... & Bhowmick, T. (2022). Risk factors and clinical outcomes of candidemia associated with severe COVID-19. *Critical care explorations*, 4(9).
  10. Filip, R., Gheorghita Puscaselu, R., Anchidin-Norocel, L., Dimian, M., & Savage, W. K. (2022). Global challenges to public health care systems during the COVID-19 pandemic: a review of pandemic measures and problems. *Journal of Personalized Medicine*, 12(8), 1295.
  11. Garcia-Bustos, V., Cabanero-Navalon, M. D., Ruiz-Saurí, A., Ruiz-Gaitán, A. C., Salavert, M., Tormo, M. Á., & Pemán, J. (2021). What do we know about *Candida auris*? State of the art, knowledge gaps, and future directions. *Microorganisms*, 9(10), 2177.
  12. De Gaetano, S., Midiri, A., Mancuso, G., Avola, M. G., & Biondo, C. (2024). *Candida auris* Outbreaks: Current Status and Future Perspectives. *Microorganisms*, 12(5), 927.
  13. Hinrichs, C., Wiese-Posselt, M., Graf, B., Geffers, C., Weikert, B., Enghard, P., ... & Kurzai, O. (2022). Successful control of *Candida auris* transmission in a German COVID-19 intensive care unit. *Mycoses*, 65(6), 643-649.

14. Hoenigl, M., Seidel, D., Sprute, R., Cunha, C., Oliverio, M., Goldman, G. H., ... & Carvalho, A. (2022). COVID-19-associated fungal infections. *Nature microbiology*, 7(8), 1127-1140.
15. Katsiari, M., Mavroidi, A., Kesesidis, N., Palla, E., Zourla, K., Ntorlis, K., ... & Tsakris, A. (2023). Emergence of clonally-related South Asian clade I clinical isolates of *Candida auris* in a Greek COVID-19 intensive care unit. *Journal of Fungi*, 9(2), 243.
16. Kayaaslan, B., Eser, F., Kaya Kalem, A., Bilgic, Z., Asilturk, D., Hasanoglu, I., ... & Guner, R. (2021). Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses*, 64(9), 1083-1091.
17. Koehler, P., Stecher, M., Cornely, O. A., Koehler, D., Vehreschild, M. J., Bohlius, J., ... & Vehreschild, J. J. (2019). Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 25(10), 1200-1212.
18. Kohlenberg, A., Monnet, D. L., Plachouras, D., & Candida auris survey collaborative group. (2022). Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Eurosurveillance*, 27(46), 2200846.
19. Koukaki, E., Rovina, N., Tzannis, K., Sotiropoulou, Z., Loverdos, K., Koutsoukou, A., & Dimopoulos, G. (2022). Fungal infections in the ICU during the COVID-19 era: descriptive and comparative analysis of 178 patients. *Journal of Fungi*, 8(8), 881.
20. Koulenti, D., Karvouniaris, M., Paramythiotou, E., Koliakos, N., Markou, N., Paranos, P., ... & Blot, S. (2023). Severe *Candida* infections in critically ill patients with covid-19. *Journal of Intensive Medicine*, 3(04), 291-297.
21. Lamoth, F., Lockhart, S. R., Berkow, E. L., & Calandra, T. (2018). Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(suppl\_1), i4-i13.
22. Lee, W. G., Shin, J. H., Uh, Y., Kang, M. G., Kim, S. H., Park, K. H., & Jang, H. C. (2011). First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*, 49(9), 3139-3142.
23. Mamali, V., Siopi, M., Charpantidis, S., Samonis, G., Tsakris, A., Vrioni, G., & Candi-Candi Network. (2022). Increasing incidence and shifting epidemiology

- of candidemia in Greece: results from the first nationwide 10-year survey. *Journal of Fungi*, 8(2), 116.
24. Marangos, M., Ioannou, P., Senn, L., Spiliopoulou, A., Tzalis, S., Kolonitsiou, F., ... & Papadimitriou-Olivgeris, M. (2024). Role of source control in critically ill candidemic patients: a multicenter retrospective study. *Infection*, 1-11.
  25. Martin-Loeches, I., Antonelli, M., Cuenca-Estrella, M., Dimopoulos, G., Einav, S., De Waele, J. J., ... & Bassetti, M. (2019). ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 45, 789-805.
  26. Mastrangelo, A., Germinario, B. N., Ferrante, M., Frangi, C., Li Voti, R., Muccini, C., & Ripa, M. (2021). Candidemia in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared with historical non-COVID-19 controls. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), e2838-e2839.
  27. Morrell, M., Fraser, V. J., & Kollef, M. H. (2005). Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(9), 3640-3645.
  28. Nandi, A., Pecetta, S., & Bloom, D. E. (2023). Global antibiotic use during the COVID-19 pandemic: Analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020–2022. *Eclinicalmedicine*, 57.
  29. Nucci, M., Barreiros, G., Guimarães, L. F., Deriquehem, V. A., Castiñeiras, A. C., & Nouér, S. A. (2021). Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*, 64(2), 152-156.
  30. OECD (2023), *Ready for the Next Crisis? Investing in Health System Resilience*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris
  31. Papadimitriou-Olivgeris, M., Spiliopoulou, A., Fligou, F., Spiliopoulou, I., Tanaseskou, L., Karpetas, G., ... & Christofidou, M. (2017). Risk factors and predictors of mortality of candidaemia among critically ill patients: role of antifungal prophylaxis in its development and in selection of non-albicans species. *Infection*, 45, 651-657.
  32. Papadimitriou-Olivgeris, M., Kolonitsiou, F., Kefala, S., Spiliopoulou, A., Aretha, D., Bartzavali, C., ... & Fligou, F. (2022). Increased incidence of

- candidemia in critically ill patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26, 102353.
33. Politi, L., Vrioni, G., Hatzianastasiou, S., Lada, M., Martsoukou, M., Sipsas, N. V., ... & Candida auris study collaborative group. (2024). *Candida auris* in Greek healthcare facilities: Active surveillance results on first cases and outbreaks from eleven hospitals within Attica region. *Journal of Medical Mycology*, 34(2), 101477.
  34. Posteraro, B., Torelli, R., Vella, A., Leone, P. M., De Angelis, G., De Carolis, E., ... & Fantoni, M. (2020). Pan-echinocandin-resistant *Candida glabrata* bloodstream infection complicating COVID-19: a fatal case report. *Journal of Fungi*, 6(3), 163.
  35. Rapti, V., Iliopoulou, K., & Poulakou, G. (2023). The Gordian Knot of *C. auris*: If You Cannot Cut It, Prevent It. *Pathogens*, 12(12), 1444.
  36. Rhodes, J., & Fisher, M. C. (2019). Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Current opinion in microbiology*, 52, 84-89.
  37. Roman-Montes, C. M., Bojorges-Aguilar, S., Corral-Herrera, E. A., Rangel-Cordero, A., Díaz-Lomelí, P., Cervantes-Sanchez, A., ... & Sifuentes-Osornio, J. (2023). Fungal Infections in the ICU during the COVID-19 Pandemic in Mexico. *Journal of Fungi*, 9(5), 583.
  38. Routsis, C., Meletiadiis, J., Charitidou, E., Gkoufa, A., Kokkoris, S., Karageorgiou, S., ... & Paramythiotou, E. (2022). Epidemiology of Candidemia and Fluconazole Resistance in an ICU before and during the COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics*, 11(6), 771.
  39. Rovina, N., Koukaki, E., Romanou, V., Ampelioti, S., Loverdos, K., Chantziara, V., ... & Dimopoulos, G. (2022). Fungal infections in critically ill COVID-19 patients: Inevitable malum. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7), 2017.
  40. Sandven, P. (2000). Epidemiology of candidemia. *Revista Iberoamericana de Micologia*, 17(3), 73-81.
  41. Satoh, K., Makimura, K., Hasumi, Y., Nishiyama, Y., Uchida, K., & Yamaguchi, H. (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and immunology*, 53(1), 41-44.
  42. Seagle, E. E., Jackson, B. R., Lockhart, S. R., Georgacopoulos, O., Nunnally, N. S., Roland, J., ... & Lyman, M. M. (2022). The landscape of candidemia

- during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, 74(5), 802-811.
43. Siasios, P., Arvaniti, K., Zachrou, E., Pouloupoulou, A., Pisanidou, P., Vasileiadou, G., ... & Vyzantiadis, T. A. (2023). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in Northern Greece during 2020–2022: a comparative study according to the main consensus criteria and definitions. *Journal of Fungi*, 9(1), 81.
  44. Siopi, M., Tarpatzi, A., Kalogeropoulou, E., Damianidou, S., Vasilakopoulou, A., Vourli, S., ... & Meletiadiis, J. (2020). Epidemiological trends of fungemia in Greece with a focus on candidemia during the recent financial crisis: A 10-year survey in a tertiary care academic hospital and review of literature. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(3), 10-1128.
  45. Tabah, A., Ramanan, M., Laupland, K. B., Buetti, N., Cortegiani, A., Mellinshoff, J., ... & De Waele, J. J. (2020). Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *Journal of critical care*, 59, 70-75.
  46. Tian, S., Rong, C., Nian, H., Li, F., Chu, Y., Cheng, S., & Shang, H. (2018). First cases and risk factors of super yeast *Candida auris* infection or colonization from Shenyang, China. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 1-9.
  47. Villanueva-Lozano, H., Treviño-Rangel, R. D. J., González, G. M., Ramírez-Elizondo, M. T., Lara-Medrano, R., Aleman-Bocanegra, M. C., ... & Martínez-Reséndez, M. F. (2021). Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(5), 813-816.
  48. Witt, L. S., Howard-Anderson, J. R., Jacob, J. T., & Gottlieb, L. B. (2023). The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 5(1), dlac130.
  49. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. (2023). Αποτελέσματα Επιτήρησης Μικροβιακής Αντοχής, Κατανάλωσης Αντιβιοτικών και Λοιμώξεων που Σχετίζονται με Φροντίδα Υγείας.