

PRACA POGLĄDOWA

ZAKAŻENIA GRZYBICZE NA ODDZIALE INTENSYWNEJ TERAPII – EMPIRYCZNE STOSOWANIE ECHINOKANDYN U CHORYCH Z KAŁOWYM ZAPALENIEM OTRZEWNEJ MOŻE DWUKROTNIENIE POPRAWIAĆ PRZEŻYwalność

FUNGAL INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT – EMPIRIC THERAPY WITH ECHINOCANDINS IN PATIENTS WITH FAECAL PERITONITIS MAY IMPROVE THE SURVIVAL RATE TWOFOLD

✉ MAŁGORZATA SYMONIDES¹, IRENA KRUCZYK¹, TOMASZ OLESIŃSKI², ANGELIKA BZOWSKA¹

1 Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

2 Oddział Zabiegowy Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie



Małgorzata Symonides
Oddział Kliniczny Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
Centrum Onkologii
ul. Roentgena 5, 02-871 Warszawa
Tel./faks: 22 546 2572
symonides@coi.pl

Wpłynęło: 25.05.2018
Zaakceptowano: 26.06.2018
Opublikowano on-line: 12.07.2018

Cytowanie: Symonides M, Kruczyk I, Olesiński T, Bzowska A. Zakażenia grzybicze na oddziale intensywnej terapii – empiryczne stosowanie echinokandyn u chorych z kałowym zapaleniem otrzewnej może dwukrotnie poprawiać przeżywalność. Zakażenia XXI wieku 2018;1(3):115–119. doi: 10.31350/zakazenia/2018/3/ZZ2018021

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Wstęp: W obliczu narastania zachorowalności na nowotwory jelita grubego szczególnie istotne staje się zwiększenie bezpieczeństwa leczenia tej choroby. Leczenie chirurgiczne, choć najskuteczniejsze, wiąże się z istotnymi powikłaniami, z których najcięższe to rozcięcie się zespoleń powikłane kałowym zapaleniem otrzewnej przebiegającym z niewydolnością wielonarządową. **Materiał i Metody:** W OIT Centrum Onkologii w okresie od stycznia 2015 do grudnia 2017 roku leczono 68 chorych we wstrząsie septycznym z powodu kałowego zapalenia otrzewnej w przebiegu nieszczelności zespoleń jelitowych wykonywanych podczas operacji nowotworów jelita grubego, mięsaków oraz nowotworów ginekologicznych. Wszyscy przyjmowani byli do OIT z cechami niewydolności wielonarządowej bezpośrednio po chirurgicznym zaopatrzeniu powikłania. Analiza skal predykcyjnych przy przyjęciu wskazywała na prawdopodobieństwo wystąpienia ok. 40% śmiertelności. Ze względu na wydostanie się treści jelitowej do otrzewnej u wszystkich chorych włączano szerokospektralne leczenie empiryczne – karbapenem, aminoglikozydem, glikopeptydem oraz echinokandyną. **Wyniki:** Pomimo bardzo złego rokowania przy przyjęciu do OIT śmiertelność w opisywanej grupie wyniosła 19% (13 chorych). **Wnioski:** Uwzględniając obecność bardzo wielu zmiennych związanych z wiekiem chorych, zaawansowaniem choroby nowotworowej, typem rozpoznawanego nowotworu itp., można pomimo wszystko suponować, że w obliczu wystandaryzowanego leczenia antybiotykami szerokospektralnymi wczesne zastosowanie terapii przeciwgrzybiczej może przekładać się na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych z uogólnionym zakażeniem w przebiegu kałowego zapalenia otrzewnej.

SŁOWA KLUCZOWE: kałowe zapalenie otrzewnej, szerokospektralna antybiotykoterapia empiryczna, wstrząs septyczny

ABSTRACT:

In view of the increasing number of colorectal cancer cases it is of importance to develop the safest possible treatment methods, especially considering the fact

that surgery remains the mainstay of therapy in this pathology. The most dangerous complication is anastomotic dehiscence with faecal peritonitis and multiorgan failure. **Material and methods:** Between Jan 2015 and Dec 2017, 68 patients were treated for faecal peritonitis and septic shock in the ICU of the Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw. Those patients were initially treated surgically for colorectal cancer, sarcomas and gynaecological cancers. All the patients were admitted to the ICU directly after surgical treatment of the complication with symptoms of multiorgan failure. The predictive scales calculated on admission suggested an approx. 40% risk of death. Due to the presence of faecal peritonitis all patients received broad-spectrum empiric antibiotic therapy consisting of carbapenem, aminoglycoside, glycopeptide and echinocandin. **Results:** Despite poor prognosis on admission, overall mortality in the entire group was 19% (13 patients). **Conclusions:** Taking into consideration a highly multifactorial clinical setting, including patient age, cancer stage, type of malignancy etc., one may suppose that in view of standardised broad-spectrum antibiotic treatment, early onset of antifungal therapy may be associated with a significant decrease in mortality among patients with generalised infection in the course of faecal peritonitis.

KEY WORDS: broad-spectrum empiric antibiotic therapy, faecal peritonitis, septic shock

Nowotwory jelita grubego stanowią narastający problem medyczny i społeczny, ponieważ częstość ich występowania wiąże się, wśród wielu innych przyczyn, ze zmianami diety i trybu życia wynikających z rozwoju cywilizacyjnego. W skali globalnej są trzecim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn i drugim najczęstszym u kobiet [1]. Zachorowalność na nowotwory jelita grubego w Polsce dramatycznie wzrosła na przestrzeni ostatnich czterdziestu lat. W roku 1980 w Polsce opisano 4720 zachorowań (2432 przypadki u kobiet, 2288 przypadków u mężczyzn), tymczasem w roku 2013 liczby te sięgnęły, odpowiednio, 17 450 (7902 i 9548). Rak jelita grubego to choroba krajów rozwiniętych – dowodzi tego rozkład geograficzny zachorowań – najwięcej przypadków notuje się w Australii, Nowej Zelandii i Europie Zachodniej, a najmniej w Afryce i Południowo-Centralnej Azji [1]

Podstawową metodą leczenia raka jelita grubego pozostaje chirurgia. Niestety, jak wszystkie procedury chirurgiczne, jak również operacje jelita grubego wiążą się z ryzykiem powikłań. Należy pamiętać, że pole operacyjne w operacjach jelita grubego może być w najlepszym wypadku postrzegane jako czyste-skażone, przy czym skażenie dotyczy zarówno jamy otrzewnej, jak i powierzchni rany chirurgicznej. Dodatkowo rak jelita grubego jest, najczęściej, chorobą ludzi w wieku starszym – 75% zachorowań dotyczy osób powyżej 60. roku życia, co dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań, w tym również infekcyjnych (w przypadku operacji jelita grubego wykonywanych metodą otwartą częstość występowania zakażeń rany pooperacyjnej waha się od 2 do nawet 25%).

Najbardziej niebezpiecznym powikłaniem związanym z operacjami przewodu pokarmowego, a zatem również w operacjach jelita grubego jest nieszczelność zespolenia. Po operacjach jelita grubego częstość występowania nieszczelności zespolenia waha się od 2,9 do 15,3% [2]. Nieszczelność zespolenia występuje najczęściej po resekcji przedniej odbytnicy (do 24% przypadków) [2]. Przebieg powikłań zapalnych związanych z nieszczelnością zespolenia

po operacjach raka jelita grubego można podzielić na ograniczony (np. ropień miednicy) lub uogólniony, czyli zapalenie otrzewnej. W przypadku wystąpienia ropni w obrębie miednicy u chorych bez cech posocznicy metodą z wyboru jest drenaż przezskórny [3]. U chorych, u których potwierdzono swobodne wydobywanie się treści jelitowej do jamy otrzewnej lub którzy wykazują kliniczne cechy uogólnionego zakażenia, konieczna jest ponowna interwencja chirurgiczna. Właśnie ta grupa chorych, wyjściowo już z cechami posocznicy, jest po reoperacji pozostawiana na oddziale intensywnej terapii z powodu cech wstrząsu septycznego/niewydolności wielonarządowej. Po opracowaniu chirurgicznym niezbędne jest prowadzenie szerokospektralnej antybiotykoterapii empirycznej aż do momentu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych, kiedy leczenie można zdeeskalować zgodnie z uzyskanymi danymi dotyczącymi etiologii. [4]

W przypadku pacjentów z chorobą nowotworową należy również pamiętać, że układ immunologiczny jest już wyjściowo upośledzony. Sam rozwój nowotworu świadczy per se o zaburzeniach odporności [5]. W tej grupie pacjentów zapalenie otrzewnej jest wyjątkowo niebezpieczne i obarczone wysokim ryzykiem zgonu, sięga w przypadku nieszczelności w obrębie jelita grubego od 23 do nawet 40% przypadków [6]. Treść jelitowa, zwłaszcza na poziomie jelita grubego, zawiera liczne bakterie i grzyby, stąd konieczność wdrożenia odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego stanowi drugi, po zaopatrzeniu chirurgicznym, najważniejszy element postępowania terapeutycznego [7].

MATERIAŁ

Przeprowadzono retrospektywną analizę chorych przyjętych do onkologicznego oddziału intensywnej terapii w okresie od 01.01.2015 r. do 31.12.2017 r. z powodu zapalenia otrzewnej przebiegającego ze wstrząsem septycznym w wyniku rozejścia się zespolenia po usunięciu pierwotnego

nowotworu jelita grubego lub po usunięciu zmian naciekowych lub przerzutowych wywodzących się pierwotnie z innych narządów, a dotyczących jelita grubego (przerzutowe guzy jajnika, mięsaki). W sumie w ciągu 24 miesięcy przyjęto do OIT 68 pacjentów spełniających powyższe kryteria (32 mężczyzn, 36 kobiet) w wieku od 48 do 87 lat. Stosunek mężczyzn do kobiet odbiegał od odsetków obserwowanych w raku jelita grubego ze względu na obecność w badanej grupie pacjentek ze śródtrzewnowym rozsiewem raka jajnika oraz chorych z mięsakami.

W momencie przyjęcia do OIT wszyscy chorzy osiągnęli 3 punkty w skali Quick Sofa; punktacja w skali Apache II wahała się od 17 do 31 punktów (średnio 23 punkty), a punktacja w skali SOFA7 – 21 (średnio 10 punktów). Wszyscy chorzy zaliczeni do opisywanej grupy przyjmowani byli na oddział intensywnej terapii z niewydolnością krążenia wymagającą podaży noradrenaliny lub noradrenaliny i adrenaliny oraz z niewydolnością oddechową wymagającą respiratoroterapii. 27 osób wymagało włączenia ciągłej żyłno-żyłnej hemodiafiltracji ze względu na cechy kwasicy metabolicznej i/lub oligurię. U 8 osób hemodiafiltrację prowadzono z zastosowaniem filtrów specjalistycznych ułatwiających usuwanie cytokin (Septex lub Oxiris). Ze względu na niedobory immunologiczne, wyniszczenie nowotworowe oraz inne zaburzenia ogólnoustrojowe związane z chorobą podstawową włączano w tej grupie rozszerzoną antybiotykoterapię empiryczną (karbapenem, aminoglikozyd, glikopeptyd oraz echinokandynę). Poniekąd „profilaktyczną”, a na pewno spełniającą definicję „empirycznego” stosowanie echinokandyny wynika z bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych u chorych z chorobą nowotworową oraz z wysokiego ryzyka zakażenia grzybiczego u chorych, u których doszło do wydostania się treści jelitowej do jamy otrzewnej, co znalazło odzwierciedlenie w zaleceniach. Decyzja o niezwłocznym leczeniu echinokandynami podyktowana była również świadomością, że w przypadku inwazyjnych zakażeń grzybami drożdżopodobnymi (kałowe zapalenie otrzewnej) śmiertelność zależy bezpośrednio od opóźnienia we wdrożeniu leczenia przeciwgrzybiczego, a zatem wczesne włączenie odpowiedniego leczenia antybiotykami przeciwgrzybiczymi zostało uznane za niezbędne.

WYNIKI

Średni czas leczenia chorych na oddziale intensywnej terapii wyniósł 8 dni, średni czas do całkowitego wycofania się z wlewu amin katecholowych wyniósł 5,5 doby, średni czas respiratoroterapii 4,8 doby. Procedura ciągłej żyłno-żyłnej hemodiafiltracji stosowana była średnio przez 4 doby. Pomimo bardzo złych czynników rokowniczych w momencie przyjmowania chorych na oddział intensywnej terapii

śmiertelność w opisywanej grupie chorych wyniosła zaledwie 19% (13 zgonów). Przedstawione dane demograficzne są bardzo skąpe i, uwzględniając brak zamieszczenia w pracy danych mikrobiologicznych, nie pozwalają uzasadnić właściwego doboru antybiotyków, ale uzmysławiają skalę pozytywnego rokowania, w stosunku do przewidywanej na podstawie wyliczonych przy przyjęciu skal śmiertelności (w przypadku 10 punktów w skali SOFA ryzyko zgonu szacuje się na ok. 35%; w przypadku 23 punktów w skali Apache II ryzyko zgonu szacuje się na ok. 40%).

W porównaniu z danymi z piśmiennictwa zasadnicza różnica w naszym postępowaniu obejmowała natychmiastowe włączenie w terapii empirycznej echinokandyny.

DYSKUSJA

Echinokandyny stanowią stosunkowo nową grupę antybiotyków przeciugrzybiczych o niskiej toksyczności aktywnych wobec szerokiego spektrum drożdżaków, w tym *Candida glabrata*. *Candida krusei* wykazuje naturalną oporność na flukonazol [8]. Szczepy *Candida* są szczególnie często spotykane w polietiologicznych zakażeniach spowodowanych perforacją jelita, nieszczelnością zespołów pooperacyjnych oraz ostrego martwiczego zapalenia trzustki. Istotne niebezpieczeństwo przy ograniczaniu ewentualnej antybiotykoterapii empirycznej stanowi fakt, że objawy zapalenia otrzewnej o etiologii *Candida* nie odbiegają od objawów bakteryjnego zapalenia otrzewnej – zazwyczaj ograniczają się do gorączki, dreszczy i bólu brzucha [9]. Potwierdzenie etiologii grzybiczej zapalenia otrzewnej uzyskuje się zazwyczaj dzięki badaniom mikrobiologicznym materiału pobranego w czasie laparotomii. Należy koniecznie pamiętać, że w przypadku występowania komponenty grzybiczej zapalenia otrzewnej trudno uzyskać jednoznaczne potwierdzenie obecności grzybów. Wyniki badań mikrobiologicznych wykonywanych z posiewów krwi są w grzybiczym zapaleniu otrzewnej zazwyczaj ujemne. W wielośrodkowym badaniu obejmującym 481 chorych ze śródtrzewnowym zakażeniem *Candida* uzyskano dodatni wynik zaledwie u 14% pacjentów (68 osób) [4].

W przypadku leczenia empirycznego zakażeń wewnątrzbrzusznych leczeniem z wyboru jest echinokandyna [10, 11] (np. mykafungina 100 mg *i. v.* 1× na dobę lub anidulafungina 200 mg na dobę dawka inicjująca, następnie 100 mg na dobę, trzecia i najstarsza z zarejestrowanych echinokandyn – kaspofungina – ma relatywnie krótki czas półtrwania, zaledwie ok. 7–9 godzin, co przy zalecanym stosowaniu 1× na dobę wydaje się nie być dawką wystarczającą). Dobór echinokandyny powinien być dostosowany do sytuacji klinicznej. Mykafungina jest jedyną echinokandyną, którą można stosować w podwójnej dawce (200 mg 1× na dobę) [12] u osób o wysokiej masie ciała lub w przypadku piorunującego

przebiegu zakażenia. W naszym doświadczeniu u chorych w szczególnie ciężkim stanie, z bardzo wysokimi wartościami białka C-reaktywnego (prokalcytonina jest swoista dla zakażeń bakteryjnych; niski poziom prokalcytoniny przy wysokim poziomie białka C-reaktywnego u chorych z objawami ciężkiego uogólnionego zakażenia przemawia za etiologią grzybiczą) podwójna dawka mykafunginy jest stosowana z dobrymi wynikami. Szczególnie korzystna wydaje się u chorych poddawanych ciągłej żylny-żylnej hemodiafiltracji, która jest w naszym ośrodku standardowym postępowaniem u chorych z ciężką posocznicą. Wprawdzie u chorych poddawanych zabiegowi ciągłej żylny-żylnej hemodiafiltracji zaczęliśmy z bardzo dobrym efektem stosować specjalistyczne filtry dedykowane do wychwytu mediatorów stanu zapalnego typu Septex lub Oxiris, ale postępowanie takie ma charakter „wtórny”. Pozwala ograniczyć ilość krążących mediatorów stanu zapalnego, a zatem przyczynia się do łagodzenia skutków posocznicy, ale nie wpływa na ich produkcję, w oczywisty sposób nie będąc leczeniem przyczynowym. Przy wyborze echinokandyny należy pamiętać, że mykafungina potrafi powodować upośledzenie czynności wątroby, a zatem u chorych ze współistniejącym uszkodzeniem wątroby lepszym wyborem może być anidulafungina, aczkolwiek teza ta nie znajduje potwierdzenia w praktyce [12] – w badaniach kontrolowanych mykafungina nie wiąże się z większym ryzykiem uszkodzenia wątroby niż anidulafungina [5]. Alternatywą dla echinokandyn może być flukonazol (w dawce terapeutycznej 800 mg jeden raz w pierwszej dobie leczenia, następnie 400 mg 1x na dobę), ale może być on stosowany wyłącznie u chorych w stanie stabilnym, którzy w ostatnim czasie nie byli leczeni flukonazolem oraz u których nie podejrzewamy zakażenia szczepami opornymi na flukonazol [13]. Decyzja o zastosowaniu w terapii flukonazolu u chorych z zapaleniem otrzewnej przebiegającym z posocznicą jest uzasadniona tylko w ośrodkach, w których nie spotyka się szczepów *Candida* opornych na flukonazol. Po dokonaniu identyfikacji szczepów odpowiedzialnych za zakażenie można zmodyfikować leczenie przeciwgrzybicze – w przypadku takich patogenów, jak *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* oraz *Candida tropicalis* można zastosować konwersję do flukonazolu [14], co jest wskazane ze względu na ryzyko narastania oporności na echinokandyny [15, 16] (oporność ta może mieć charakter krzyżowy). Jeśli jednak czynnikiem etiologicznym stanu zapalnego jest *Candida glabrata* (lub *Candida krusei*), to leczeniem z wyboru jest stosowanie echinokandyn. Pewną alternatywą dla leczenia deeskalacyjnego zakażeń wewnętrzzbrzusznnych może być worykonazol, na przykład zastosowany doustnie. Należy jednak pamiętać, że wobec szczepów *Candida* worykonazol wywiera działanie nie grzybobójcze, a jedynie grzybostatyczne. Ponadto koniecznym warunkiem deeskalacji echinokandyn w przypadku zakażenia *Candida glabrata* jest poprawa stanu klinicznego

chorego oraz adekwatna chirurgiczna kontrola miejsca zakażenia, jak również potwierdzenie wrażliwości uzyskanego szczepu *Candida glabrata* na worykonazol [4].

W przypadku zapalenia otrzewnej o etiologii *Candida* leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 tygodnie lub nawet dłużej, dopóki nie wycofają się objawy patologii wewnętrzzbrzuszej [17].

WNIOSKI

W przypadku wydostania się treści jelitowej do jamy otrzewnej, które ulega zwiłkaniu do zakażenia uogólnionego, empiryczne włączenie terapii przeciwgrzybiczej może przekładać się na znaczną poprawę rokowania, nawet dwukrotnie zmniejszając śmiertelność chorych leczonych w warunkach oddziałów intensywnej terapii.

KONFLIKT INTERESÓW: Autorzy współpracują z firmami farmaceutycznymi mającymi w swoim portfolio produkty z grupy leków przeciwgrzybiczych, echinokandyny.

PIŚMIENICTWO

1. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy rejestr nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z 21.05.2018 r.
2. Kirchoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and prevention strategies. *Patient Saf Surgery* 2010;4:5. Dostępne na stronie <http://www.pssjournal.com/content>, dostęp z 16.05/2018.
3. Cong Z, Hu L, Xing J, Bian Z, Fu C, Yu E i in. Incidence and mortality of anastomotic dehiscence requiring reoperation after rectal carcinoma resection. *Int Surg* 2014;99(2):112–119 [doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00059].
4. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M i in. A multicenter, multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015;41(9):1601–1610 [doi: 10.1007/s00134-015-3866-2].
5. Ramesh HSJ, Boase T, Audisio RA. Risk assessment for cancer surgery in elderly patients. *Clinical Interv Aging* 2006;1(3):221–227.
6. Kriwanek S, Armbruster C, Dittich K, Beckerhinn P. Perforated Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39(12):1409–1414.
7. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL i in. Intra-abdominal candidiasis: The importance of early source-control and antifungal treatment. *PLoS One* 2016;11(4):e0153247 [doi: 10.1371/journal.pone.0153247].
8. de la Torre P, Rebolí AC. Micafungin: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2014;9:27–39 [doi: 10.2147/CE.S36304].
9. Jaffal K, Poissy J, Rouze A, Preau S, Sendid B, Cornu M i in. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: incidence, associated factors, and safety. *Annals Int Care* 2018;8:49 [doi: 10.1186/s13613-018-0392-8].
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L i wsp. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):1–50 [doi: 10.1093/cid/civ933].
11. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J i wsp. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013;39(12):2092–2106 [doi: 10.1007/s00134-013-3109-3].

12. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N i wsp. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1331–1336 [doi: 10.1128/AAC.49.4.1331-1336.2005]
13. van der Geest P, Hunfeld NGM, Ladage SE, Groenveld ABJ. Micafungin versus anidulafungin in critically ill patients with invasive candidiasis: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2016;16:490 [doi: 10.1186/s12879-016-1825-3].
14. Bozzette SA, Gordon RL, Yen A, Rinaldi M, Ito MK, Fierer J. Biliary concentrations of fluconazole in a patient with Candidal cholecystitis: case report. *Clin Infect Dis* 1992;15(4):701–703.
15. Perlman DS. (2017) Echinocandin resistance. w: Mayers D, Sobel J, Oulette M, Kaye, Marchaim D (red.) *Antimicrobial Drug Resistance*. Springer. Cham [doi: 10.1007/978-3-319-46718-4_2].
16. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(7):2522–2524 [doi: 10.1128/AAC.00148-06].
17. Kauffman CA, Marr KA, Thorner AR. *Candida* infections of the abdomen and thorax. <https://www.uptodate.com/contents/candida-infections-of-the-abdomen-and-thorax>.