

**KANDIDEMIAAT OULUN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA 2008-2017**  
**Syventävien opintojen tutkielma**

Köykkä, Hannu  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
Helmikuu 2019  
Ohjaaja Timo Hautala

## TIIVISTELMÄ

Köykkä, Hannu: Kandidemiat Oulun yliopistollisessa sairaalassa 2008-2017  
Syventävien opintojen tutkielma: 41 sivua, 0 liitettä  
Helmikuu 2019

---

Tämän tutkielman tarkoitus on selvittää kirjallisuuskatsauksen muodossa kandidainfektioiden piirteitä ja hoitoa sekä esitellä perustason tiedot ja analyysit uudesta kandidemia-aineistosta, joka on kerätty retrospektiivisesti 10 vuoden aikana Oulun yliopistollisesta sairaalassa hoidetuista kandidemiapotilaista.

Ihmisen limakalvoilla ja iholla elää useita elimistön normaaliflooraan kuuluvia hiivasienilajeja. Selkeästi yleisin patogeeni normaaliflooran hiivoista on *Candida albicans*. Kandidalajit aiheuttavat elimistössä erittäin yleisten pinnallisten ihon ja limakalvojen paikallisinfektioiden lisäksi vaikeita henkeä uhkaavia systeemisiä infektioita immunovajavuuden tai luonnollisen infektiöesteen vaurion yhteydessä. Systeemisiin kandidainfektioihin voi liittyä sydämen endokardiumin tai silmän kandidainfektio. Systeemisille kandidainfektioille altistavat elimistön puolustusrajapintojen rikkoutuminen (esimerkiksi hoitotoimenpiteenä ihon läpi suoneen asetettu keskuslaskimokatetri) ja elimistön puolustussolujen häiriöt.

Invasiivisen kandidaasin hoitoperiaatteisiin kuuluvat yleisesti tehokas lääkehoidon aloitus, infektion syyn selvitys ja korjaaminen, hoitotuloksen varmistaminen riittävällä lääkehoidon kestolla ja sieninäyttein, infektion leviämisen selvittelyt erityisesti silmien, virtsateiden, luuston, vierasesineiden, endokardiumin sekä keskushermoston suhteen. Vuosina 2008-2017 Oulun yliopistollisessa sairaalassa hoidettiin 271 kandidemiapotilasta. Noin neljäsosalla kandidemiapotilaista oli retrospektiivisessä tutkimuksessa tunnistettu immunovajavuus. Hoitava lääkäri osasi epäillä kandidemiaa huonosti veriviljelynäytteiden yhteydessä, sillä vain noin kolmasosalla sienilääkitys oli aloitettu näytteiden otosta puolen vuorokauden kuluessa.

Lääkehoito aloitettiin flukonatsolilla 46,5%:ssa tapauksia ja 64% flukonatsolilla aloitetuista lääkehoidoista vaihdettiin myöhemmin ekinokandiiniksi. Ekinokandiinialoituksista 43% vaihdettiin myöhemmin flukonatsoliksi. Yksikään kandidalaji ei vaikuta olevan yhteydessä pidentyneeseen tai lyhentyneeseen sienilääkityksen aloitusviiveeseen. Suositeltu silmätutkimus toteutuu huonosti OYS:n kandidemiapotilailla, 56,2% kandidemiapotilaista jäi ilman silmätutkimusta. Silmäkandidaasia esiintyi runsaasti, 27,4%:lla kandidemiapotilaista oli silmäkandidaasi. Sydämen kaikututkimus toteutui paremmin kuin silmätutkimus, 23,2% jäi ilman sydämen kaikututkimusta. Kandidaendokardiitti ei vaikuta olevan merkittävässä yhteydessä silmäkandidaasin syntyyn oululaisessa aineistossa, aineistossa ei ollut yhtäkään tapausta, jossa nämä kaksi kandidemian komplikaatiota olisivat olleet yhdessä mukana.

Avainsanat: candida, sepsis, veriviljely, retiniitti, kandidemia,

## SISÄLLYSLUETTELO

<b>SISÄLLYSLUETTELO .....</b>	<b>3</b>
<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>5</b>
1.1 Diagnostiikka .....	6
1.2 Kandidaasi ja kandidemian kriteerit .....	6
1.3 Sepsis.....	7
1.4 Sepsiksen merkitys ja aiheuttajat .....	7
1.5 Kandidainfektioille altistavat riskitekijät .....	7
<b>2 KANDIDAIMMUNITEETTI .....</b>	<b>8</b>
2.1 Neutrofiilien merkitys kandidaimmunitetissa .....	9
2.2 Sytostaattien vaikutus kandidaimmunitettiin.....	10
2.3 Geneettiset immunovajavuudet.....	11
2.4 Signaalintireitit kandidaimmunitetissa .....	12
<b>3 HOITOSUOSITUKSET .....</b>	<b>13</b>
3.1 Kandidemian hoito neutropeenisella potilaalla .....	13
3.2 Kandidemian hoito ei-neutropeenisella potilaalla.....	14
<b>4 KANDIDEMIAN LÄÄKEHOITO .....</b>	<b>14</b>
4.1 Amfoterisiini B.....	15
4.2 Triatsolit .....	15
4.3 Ekinokandiinit .....	16
4.4 FlusytosiiniTime .....	17
<b>5 SILMÄKANDIDAASI.....</b>	<b>17</b>
5.1 Silmäkandidaasien piirteitä.....	18
5.2 Silmäkandidaasi avohoitopotilaalla .....	19
5.3 Hoitosuosituksset.....	19
5.4 Silmäkandidaasin ennuste .....	21
<b>6 KANDIDAENDOKARDIITTI .....</b>	<b>21</b>
6.1 Kandidaendokardiitin diagnoosi.....	22

6.2	Kandidaendokardiitin hoito .....	23
7	TUTKIELMAN TOTEUTUS.....	23
7.1	Aineisto .....	23
7.2	Menetelmät ja tilastollinen analyysi .....	24
8	TULOKSET .....	24
8.1	Immuunivaje.....	25
8.2	Kandidalajit, vierasesineet ja lääkehoito .....	27
8.3	Silmätutkimus ja silmämuutokset .....	30
8.4	Sydämen ECHO-tutkimukset ja löydökset.....	34
9	POHDINTA.....	36
10	LÄHDELUETTELO .....	38

## 1 JOHDANTO

Ihmisen limakalvoilla ja iholla elää kommensaalisesti sekä kolonisoiden useita elimistön normaaliflooraan kuuluvia hiivasienilajeja. (Gow & Hube. 2012, Teoh & Pavelka. 2016) Selkeästi yleisin patogeeniksi kääntyvä normaaliflooran hiivalaji on *Candida albicans*. Useat muutkin kliinisesti merkittävät hiivasienet kuuluvat *Candida*-sukuun. *Candida*-lajit aiheuttavat elimistössä erittäin yleisten pinnallisten ihon ja limakalvojen paikallisinfektioiden lisäksi vaikeita henkeä uhkaavia systeemisiä infektioita immunovajavuuden tai luonnollisen infektiöesteen vaurion yhteydessä. (Gow & Hube. 2012) Invasiivinen kandidaasi muodostuu kolmesta kokonaisuudesta: 1) kandidemia eli todettu kandidasieneen läsnäolo veressä, ilman syvää kandidaasipesäkettä, 2) kandidemia, joka on yhteydessä syvään kandidaasipesäkkeeseen sekä 3) syvä kandidaasipesäke ilman kandidemiaa. (Clancy & Nguyen. 2013, Smeekens *et al.* 2013) Kandidaasityypit vaikuttaisivat ilmenevän kukin melko yhtäläisesti. (Leroy *et al.* 2009, Pappas *et al.* 2016). Kuolleisuus invasiivisissa kandidaaseissa on noin 40-50% (De Rosa *et al.* 2009). Invasiiviseen kandidaasiin kuuluvat esimerkiksi kandidan aiheuttama meningiitti sekä endokardiitti, pois lukien lievemmat tautimuodot kuten orofaryngeaalinen ja esofageaalinen kandidaasi. (De Rosa *et al.* 2009) Systeemisiin kandidainfektioihin voi liittyä sydämen endokardiumin tai silmän kandidainfektio.

Tämän tutkielman tarkoitus on selvittää kirjallisuuskatsauksen muodossa kandidainfektioiden piirteitä ja hoitoa sekä esitellä perustason tiedot ja analyysit kandidemia-aineistosta, joka on kerätty 10 vuoden aikana Oulun yliopistollisesta sairaalassa (OYS) hoidetuista kandidemiapotilaista. Erityistä huomiota on tarkoitus kiinnittää löydöksistä julkaistavien akateemisten julkaisujen avulla tekijöihin kandidemian ja silmäkomplikaatioiden välillä sekä käydä tässä työssä läpi kandidemian hoitosuosituksen toteutumista ja tarkoituksenmukaisuutta Oulun yliopistollisessa sairaalassa.

## 1.1 Diagnostiikka

Kandidaasin diagnostiikassa steriilisti kerättyjen verinäytteiden ja muiden viljelynäytteiden viljely on pitkään ollut niin sanottu kultainen standardi-tutkimus. Alustava vastaus viljelytutkimuksista saadaan keskimäärin 2-3 vuorokaudessa ja vastausaika onkin viljelytutkimusten merkittävä rajoite. (Pappas *et al.* 2016) Veriviljelyllä löydetäänkin yleisesti noin puolet invasiivisista kandidaaseista, koska osassa invasiivisista kandidaaseista on ainoastaan syvä kandidaasipesäke ilman kandidemiaa. (Clancy & Nguyen. 2013) Ei-viljelylliset menetelmät ovat tulossa mukaan diagnostiikkaan. Menetelmät perustuvat antigeenin, vasta-aineen tai  $\beta$ -D-glukaanin tunnistamiseen näytteestä tai polymeerasiketjureaktioon(PCR) näyttemateriaalilla. Kyseisten menetelmien toivottiin tunnistavan aikaisempaa tehokkaammin invasiiviset kandidaasit, jotka ilmenevät ilman kandidemiaa. Varsinaista läpimurtoa ei kuitenkaan ole tapahtunut, lukuun ottamatta PCR:n tuomaa diagnostiikan nopeutumista (Pappas *et al.* 2016)

## 1.2 Kandidaasi ja kandidemian kriteerit

Yhdysvaltojen kansallisen terveysturvaviranomaisen (National Healthcare Safety Network, NHSN) kriteerien mukaan verenkiertoelimistön infektio eli kandidemia (BSI, bloodstream infection) on kandidalajien suhteen riittävän varmistettu, jos kandidalaji löytyy yhdestä tai useammasta veriviljelystä. Kandidalajit kuuluvat tunnettuihin veriviljelyn patogeeneihin, joiden kohdalla infektiolöydöstä voidaan pitää todellisena yhden veriviljelynäytteen perusteella. Yleisten iholta peräisin olevien kontaminanttilajien kohdalla infektion varmistaminen on monivaiheisempaa. (Horan *et al.* 2008) Invasiivista sieni-infektiota edeltää usein bakteerin aiheuttama septinen infektio ja invasiivisen sieni-infektion muodostuminen on yhteydessä pidentyneeseen tehohoitotarpeeseen ja sairaalajakson kestoon (Xie *et al.* 2008). Suuren monikansallisen EPIC II-tutkimuksen mukaan kaikista veriviljelypositiivisista infektioista 12,6%:ssa oli mukana kandidalaji (Kett *et al.* 2011). Yhdysvalloissa kandidalajit muodostavat noin 8-10% kaikista positiivisten veriviljelyiden patogeeneista. Invasiiviset kandidainfektiot eivät runsaasta kuolleisuudesta huolimatta usein täytä sepsiksen ja septisen shokin kriteereitä ja mahdollisesti tästä johtuen muuten yleisenä sairaalainfektion aiheuttajana tunnetut kandidalajit muodostavat

vain noin 5% sepsistapauksista (Duggan *et al.* 2015). Kandidemian aiheuttavien kandidalajien esiintymisessä on merkittävää maantieteellistä vaihtelua sekä vaihtelua jopa saman lääketieteellisen keskuksen eri toimintayksiköiden välillä (Pfaller *et al.* 2011).

### **1.3 Sepsis**

Sepsis tarkoittaa infektiiviseen prosessiin liittyvää elimistön systeemistä reaktiota, jonka tyypillisiä piirteitä ovat hengitystaajuuden kasvu, sydämen tiheälyöntisyys sekä alilämpöisyys tai kuume. Sepsiksen syntymekanismina pidetään verisuonten endoteelin ja valkosolujen interaktiota, jonka seurauksena verisuonten permeabiliteettiin ja tonuksen säätelyyn muodostuu kudosten perfuusiota ja hapensaantia heikentävä häiriö. Sepsiksen vakavassa muodossa prosessiin liittyy elinvauriosta johtuva yhden tai useamman elinjärjestelmän tai elimen toimintahäiriö, joka voi ilmetä septisenä shokkina tai häiriöinä suoliston, munuaisten, keuhkojen, hyytymisjärjestelmän tai keskushermoston toiminnassa. (Pehkonen *et al.* 2001)

### **1.4 Sepsiksen merkitys ja aiheuttajat**

Vaikea sepsis ja septinen shokki ovat merkittävä sairastavuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja maailman laajuisesti ja näyttäisi, että sepsiksen merkitys kasvaa entisestään riskipotilaiden määrän lisääntyessä. Bakteerien lisäksi systeemisiä mikro-infektioita aiheuttavat sienilajeista pääasiassa *Candida albicans* sekä muut *Candida*-lajit. Sienilajien aiheuttamat sepsikset ovat lisääntyneet viime vuosikymmeninä ja niiden osuus ja vaikutus on merkittävä. Sienisepsiksen yhteydessä kuolleisuus on suurempaa kuin bakteeriperäisissä sepsiksissä. (Duggan *et al.* 2015) Klassiset diagnostiset kriteerit, joita käytetään sepsiksen tunnistamiseen kliinisessä työssä eivät todennäköisesti löydä riittävän tehokkaasti systeemisiä sieni-infektioita. (Duggan *et al.* 2015, Vincent *et al.* 2013)

### **1.5 Kandidainfektioille altistavat riskitekijät**

*Candida*-infektioilla altistavat tekijät voidaan jakaa immunologisiin ja ei-immunologisiin tekijöihin. HIV-infektio, elinsiirre, syöpä ja solunsalpaajat kuuluvat immunologisiin tekijöihin.

HIV-infektio vähentää T-solujen määrää aiheuttaen immuunipuutoksen, joka altistaa pinnallisille sieni-infektioille. Arvioiden mukaan 90% HIV-potilaista saa sieni-infektion taudin etenemisen aikana. Elinsiirteiden yhteydessä hyljintäreaktion estoon käytetyt immunosuppressantit vähentävät elimistön kykyä normaaliin immuunivasteeseen taudinaiheuttajia kohtaan ja elinsiirre lisää näin alttiutta sieni-infektioille. Syöpä itsessään prosessina ja syövän hoitoon käytetyt solunsalpaajat ovat myös immunosuppressiivisia ja aiheuttavat limakalvojen vaurioita altistaen elimistön hiivainfektioille.

Ei-immunologisiin kandidainfektion riskitekijöihin kuuluvat diabetes, palovamma, raskaus, edeltävä laajakirjoinen antibioottiliikitys, vakava bakteri-infektio, neonataali-ikä sekä maksan vajaatoiminta ja vähentynyt ruuansulatuskanavan eritystoiminta. (Singh *et al.* 2015) Kriittisesti sairailta potilailla infektioporttina kandida-infektioille toimii usein keskuslaskimokatetri. Katetriperäinen infektio muodostuu asteittain (Ala-Kokko *et al.* 2000). Aluksi katetri kontaminoituu, eli katetrin pinnalle kerääntyy eläviä mikrobeja. Tilanteen edetessä kolonisaatioon, mikrobit alkavat lisääntyä katetrin pinnalla ja lopulta kehittyy infektio elimistön reagoitessa lisääntyviin mikrobeihin. Katetriperäinen infektio voi olla joko yleisinfektio kuten katetriseptis tai katetriperäinen bakteremia, fungemia tai paikallisinfektio kuten ihonalaisen kudoksen tai pistokohdan infektio. (Ala-Kokko *et al.* 2000)

## **2 KANDIDAIMMUNITEETTI**

Ihmiselimistössä on havaittu kaksi patogeneesiltään eriävää syndroomaa systeemiseen kandidaasiin liittyen. Immunosuppressoitujen syndrooma alkaa ruuansulatuskanavasta ja esiintyy yksinomaan immunosuppressoituilla potilailla. Syndroomaan liittyy tavallisesti edeltävä runsas antibioottialtistus, kemoterapian aiheuttaman mukosiitti, neutropenia hematologiseen sairauteen liittyen tai hematopoieettisten kantasolujen siirto. Antibioottien tiedetään aiheuttavan suolistossa kandidakolonisaatiota. Spesifisten suolen mikrobiflooran metaboliatuotteiden on havaittu olevan yhteydessä hallitsemattoman kandidan paikallislisääntymisen estoon. On havaittu myös, että Candida-hiivat pääsevät suolen lumenista myös ehjän limakalvoesteen läpi ilman antibioottialtistusta tai fagosyyttien



toimintahäiriötä, mikäli hiivan konsentraatio on luumenissa riittävä. Kandidapesäkkeitä kehittyy usein maksaan, pernaan ja munuaisiin. (Lionakis. 2014) Immunovajavuuden omaavilla potilailla suurin osa tapauksista on veriviljelypositiivisia kandidemioita (Eggimann et al. 2015).

Kriittisesti sairaiden kandidaasisyndrooma on iholähtöinen ja esiintyy useimmiten kriittisesti sairailta ei-neutropeenisillä potilailla tehohoitoyksiköissä. Kyseisillä potilailla yleisesti käytetty keskuslaskimokatetri rikkoo infektiolta suojaavan ihoesteen ja päästää hiivan systeemiseen verenkiertoon. Munuaiset ovat pääasiallisesti altistuva elin (>90%) iholähtöisessä syndroomassa ja maksan sekä munuaisten kandidaasipesäkkeet ovat harvinaisempia. (Lionakis. 2014) Kriittisesti sairaista potilaista 80% on kandidalajin kolonisoimia ja potilaista 5-30% saa invasiivisen infektion. (Eggimann et al. 2015) Ei-kandideeminen eli veriviljelynegatiivinen systeeminen kandidaasi muodostaa suurimman osan tapauksista kriittisesti sairailta potilailla (Eggimann et al. 2015). Kandidemiaan verrattuna ei-kandideeminen systeeminen kandidaasi on vaikea todeta (Eggimann et al. 2015).

## **2.1 Neutrofiilien merkitys kandidaaimmuneetissa**

Neutrofiilien keskeinen merkitys antifungaalisessa immunitetissä opittiin tuntemaan leukemian hoitojen kehittyessä. Leukemian hoidossa käytettyjen sytostaattien todettiin aiheuttavan neutropeniaa ja altistavan samalla opportunistisille sieni-infektioille kuten systeemisille kandidaaseille. Myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että neutropenia on merkittävä riskitekijä kandidaasin syntymiseen ja yhteydessä huonoon ennusteeseen. Neutrofiilit ovat valkosoluista kaikkein kyvykkäimpiä kandidasolujen tappajia ja ainoita immuunisoluja, jotka voivat onnistuneesti estää kandidahiivan keskeisen virulenssiirteen eli muuttumisen pseudorihmastoksi. Neutrofiilin fagosytoitua kandidasolun, seuraa nopea viiden nikotiinihappoamidiadeniinidinukleotidifosfaatti(NADPH)-oksidiaasikompleksialayksikön kokoaminen yhteen fagosomaalikalvolla. Prosessi on kriittinen osa kandidan tappamista, rihmastoitumisen estoa sekä fagosyyttien ohjaamista infektoituneeseen kudokseen. Fagosomiin erittyvät aktiivisia happiyhdisteitä sekä neutrofiiliproteaaseja, jotka muodostavat keskeisen osan kandidan oksidatiivisesta tappamisesta. Systeeminen kandidaasi on kuitenkin harvinainen kroonisen granulomatoottisen sairauden omaavilla, joilta puuttuu täysin kyky kandidan

oksidatiiviseen tappamiseen. Onkin arveltu, että neutrofiilien ei-oksidatiivinen tappaminen on myös keskeinen osa immuniteettia ja kykeneväinen korvaamaan aktiivisten happiyhdisteiden puutteen. (Lionakis. 2014) a

Fagosytoosin lisäksi neutrofiilit voivat käyttää hiivasolujen rajoittamiseen ekstrasellulaarisia pyydyksiä (neutrophil extracellular traps, NETs), joiden runko muodostuu neutrofiilin DNA-rakenteesta, johon on puolestaan kiinnittynyt granulaarisia antifungaalisia proteiineja. NET:it vaikuttavat olevan keskeisiä hiivojen pseudorihmojen rajoittamisessa, koska rihmarakenteet ovat liian laajoja fagosytoosiin. (Lionakis. 2014)

## **2.2 Sytostaattien vaikutus kandidaimmuniteettiin**

Solunsalpaaja eli sytostaattihoito vähentää potilaan luontaista immuniteettia sekä heikentää epiteelejä eli immuniteetin ensilinjan esteitä sieni-infektioille. Klassiset sytostaatit ovat tunnetusti epäspesifejä eli vaikuttavat lähinnä nopeasti jakautuviin soluihin riippumatta siitä ovatko solut syöpäsoluja vai osa nopeasti jakautuvaa terve kudosta kuten suolen limakalvoa. Epäspesifisyys johtaa sytostaattien yleisiin haittoihin, joiden vakavuus vaihtelee kosmeettisesta henkeä uhkaavaan. Vaikka hematologisen maligniteetin omaavilla, verrattuna solidin maligniteetin omaaviin, on suurempi infektoriski neutropenian yhteydessä, systeemisen kandidainfektion saavat kuitenkin todennäköisemmin solidin maligniteetin omaavat. Monosyytit ja makrofagit fagosytoivat ja tappavat kandidasoluja sekä erittävät immuunireaktiota tehostavia sytokiineja. Sytostaattihoito voi vaikuttaa monosyyttien ja makrofagien määrään sekä toimintaan ja heikentää siten puolustusreaktiota kandidaasissa. Sytostaattihoito vähentää myös yleisesti hankittuun immuniteettiin kuuluvien solujen määrää. Sytostaattien aiheuttamista solumäärien vähentymisestä lymfosyytimäärän korjaantuminen tapahtuu hitaimmin verrattuna neutrofiileihin ja monosyytteihin. Pitkäaikainen sytostaattihoito laskee myös veren vasta-ainepitoisuuksia. Puutokset hankitussa immuniteetissä altistavat paikallisille limakalvoinfektioille, mutta eivät systeemiselle kandidaasille. (Teoh & Pavelka. 2016)

Sytostaattihoidon vaikutus luonnollisina infektiesteinä toimiviin epiteeleihin selitetään johtuvan sytostaattien epäspesifisestä vaikutuksesta nopeasti jakautuviin soluihin, mikä johtaa epiteelin esimuotoisten solujen kuolemaan. Suolen limakalvolla lisääntynyttä apoptoosia seuraa hypoplasia ja atrofia. Syntyneet epiteelivauriot voivat edistää kandidan pääsyä suolesta verenkiertoon. Sytostaattien on havaittu vaikuttavan myös limakalvoesteen permeabiliteettiin vaikuttamalla soluja toisiinsa liittäviin tiivis liitoksiin (tight junction), myös metotreksaatin on havaittu myös vähentävän tiivis liitosten proteiineja. (Teoh & Pavelka. 2016) Sytostaattihoidon on havaittu vaikuttavan lisäksi suolisto mikrobiflooraan, vaikkakin tutkimus on ollut vähäistä (Teoh & Pavelka. 2016). Spesifisten suolen mikrobiflooran metaboliatuotteiden on havaittu olevan yhteydessä hallitsemattoman kandidan paikallislisääntymisen estoon (Eggimann et al. 2015). Suolen bakteerien määrän sekä määräsuhteiden on havaittu myös muuttuvan sytostaattihoidon aikana. (Teoh & Pavelka. 2016).

### **2.3 Geneettiset immunovajavuudet**

*Candida albicansin* soluseinä muodostuu kahdesta toisistaan eroavasta kerroksesta. Sisempi kerros muodostuu polysakkariineista kuten kitiinistä, 1,3-  $\beta$ -glukaanista sekä 1,6-  $\beta$ -glukaanista ja ulompi kerros muodostuu pääasiassa proteiineista, jotka ovat vahvasti glukosyloituja mannaanisivuketjuilla. (Smeekens et al. 2013) Kandida-alttius voi liittyä monogeeniseen primaariin immunovajavuuteen, esimerkiksi CARD9-, STAT1- ja STAT3-geenien virheet voivat johtaa kandida-alttiuteen. Monogeeniset immunovajavuudet selittävät kuitenkin vain pienen osan sieni-infektioista. Kandida-alttius voi perustua myös yleiseen polymorfismiin immuunijärjestelmän geneeissä ja on havaittu, että eri geneettiset mallit ovat yhteydessä systeemiin ja pinnallisiin kandidainfektioihin. Erityisesti tasapaino pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien välillä vaikuttaa muodostavan tärkeän osan immuunipuolustusta paikallisten ja systeemisten kandi-infektoiden suhteen. (Smeekens et al. 2013)

Luontaisen immunitetin toiminta kandidahiivan tunnistuksen suhteen perustuu liukosiin kalvosidottuihin hahmontunnistusreseptoreihin (Pattern recognition receptor, PRR), joista kukin tunnistaa patogeeniin liittyviä molekyyliarakenteita eli patogeenoistokuvioita (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) (Lionakis. 2014). *Candida albicansin* pintarakenteet

käynnistävät kaikki kolme elimistön komplementtiaktivaation signalointireittiä, mikä johtaa nopeaan C3 konvertaasin muodostumiseen ja kemotaktisten pilkkovien kappaleiden syntyyn ja myöhempään fagosytoosia tehostavaan sienen opsinisaatioon C3b:llä. Sepsiksessä syntyy komplementti aktivaation tuotteina anafylatoksiineja kuten C3a:ta sekä C5a:ta. Anafylatoksiinit aktivoivat monosyyttejä ja lisäävät merkittävästi niiden pro-inflammatoristen sytokiinien tuottoa. (Duggan et al. 2015)

#### **2.4 Signalointireitit kandidaimmuniteetissa**

Hiirimallien mukaan kandidainfektiosta selviämisen kannalta olennaista on Tollin kaltaisten reseptorien (Toll-like receptor, TLR) kautta tapahtuva signalointi fagosytoosin edistämiseksi ja proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien erityksen aikaansaamiseksi. Kandidaasin kannalta olennaisia ovat TLR2 (yhteydessä TLR1:en ja TLR6:en), TLR4 ja TLR7 sekä signalointireitin myöhempi soviteproteiini MyD88. Myös C-tyypin lektiinien (C-type lectin, CLR) on todettu hiirimallien avulla olevan merkityksellisiä luontaisen kandidaimmuniteetin signaloinnissa. Aktiivisiin C-tyypin lektiineihin kuuluvat dektiini-1, dektiini-2, dektiini-3, makrofagi-indusoitu  $Ca^{2+}$ -riippuvainen lektiinireseptori (mincle), mannoosireseptori sekä kaspaasi-assosioitu rekryointialue (CARD9). Viimeisimmäksi kandidainfektio aktivoi inflammasomin  $\beta$ -glukaani- ja asparagiiniproteaasi-tunnistuksen avulla. (Lionakis. 2014)

Vaikka hiirimalleissa on osoitettu, että TLR/MyD88, CLR/CARD9 ja inflammasomivälitteinen IL-1  $\beta$ -signalointi on välttämätöntä kandidaasista selviämisen kannalta, synnynnäisten immuniteetin puutteiden omaavien ihmisten kohdalla on todettu, että ainoastaan CARD9 signalointi on korvaamaton. Tämän vuoksi MyD88 mutaatiot altistavat merkiville bakteeritulehduksille, mutta eivät sienitaudeille. CARD9-mutaatiot altistavat systeemiselle kandidaasille ja erityisesti keskushermostopesäkkeille vielä tuntemattomasta syystä. Mutaation omaavilla on myeloisten solujen proinflammatorisen sytokiinivasteen vajaatoimintaa sekä neutrofiilien kyky tappaa erityisesti kandidahiivoja on heikentynyt. (Lionakis. 2014)

### 3 HOITOSUOSITUKSET

Invasiivisen kandidaasin hoitoperiaatteisiin kuuluvat yleisesti tehokas ja oikea-aikainen lääkehoidon aloitus, infektion syyn selvitys ja korjaaminen, hoitotuloksen varmistaminen riittävällä lääkehoidon kestolla ja sieninäyttein, infektion leviämisen selvittelyt erityisesti silmien, virtsateiden, luuston, vierasesineiden, endokardiumin sekä keskushermoston suhteen (Whitney & Bicanic. 2014). Invasiivisen kandidaasin riskissä olevien kohdalla suositellaan arvioimaan empiirisen lääkkeen tarkoituksenmukaisuutta riskinarviointistrategioilla. Noin 80%:lla kriittisesti sairaista potilaista on kandidakolonisaatio. Yhdessä suosituksessa profylaktinen aloitus rajoitetaan potilaisiin, joilla on suolistoanastomoosin lekaasi leikkauksen jälkeen tai toinen ruunasulatuskanavaan kohdistuva leikkaus saman sairaalajakson aikana. (Eggimann *et al.* 2015)

#### 3.1 Kandidemian hoito neutropeenisella potilaalla

Yhdysvaltalaisen Infectious Diseases Society of America (IDSA) antaa omat suosituksensa kandidaasin hoitoon huomioiden potilaan immuunistatuksen. Neutropeenisten kandidemioiden yhteydessä mahdollisen keskuskaskimokatetrin (CVK) poistoa voi harkita tilannekohtaisesti, koska infektion lähde ei pääsääntöisesti ole CVK. Neutropeenisillä infektion alkupiste on usein ruunasulatuskanavassa tai muualla elimistössä. Kyseinen suositus perustuu IDSA:n mukaan heikkoon näyttöön. IDSA suosittelee silmätutkimusta viikon kuluessa neutropenian korjaantumisesta, koska neutropeenisella potilaalla silmälöydökset voivat olla vähäisiä mahdollisesta retiniitistä huolimatta. Neutropeenisten potilaiden kohdalla suosituksena on aloittaa lääkehoito ekinokandiinilla ja mikäli havaittavia kandidaasipesäkkeitä ei ole. Lääkehoitoa suositellaan jatkettavaksi kaksi viikkoa neutropenian korjaantumisen, viimeisen veriviljelypositiivisuuden ja oireiden loppumisen jälkeen. Lipidimuotoinen amfoterisiini B on tehokas vaihtoehto ekinokandiinille, mutta omaa toksisuuden riskin. Flukonatsolia suositellaan vaihtoehtona potilaille, jotka eivät ole kriittisesti sairaita ja eivät ole altistuneet aikaisemmin atsolilääkitykselle. Lääkityksen keventämistä ekinokandiinista flukonatsoliin suositellaan harkiten, mikäli kandida on herkkä flukonatsolille. (Pappas *et al.* 2016)

### 3.2 Kandidemian hoito ei-neutropeenillä potilaalla

Ei-neutropeenillä potilailla CVK:n poistoa suositellaan IDSA:n mukaan vahvasti, mikäli CVK:ta epäillään infektion aiheuttajaksi ja poisto voidaan tehdä turvallisesti. CVK ja muut intravaskulaariset vierasesineet ovat yleinen riski kandidemian kehittymiselle ja jatkumiselle. IDSA:n suosituksen mukaan näkemykset CVK:n poiston merkityksestä vaihtelevat, eikä ole selkeää prospektiivisista tutkimuksista peräisin olevaa näyttöä, joka osoittaisi vaikutuksen kuolleisuuteen. Seurantaveriviljelyjä suositellaan päivittäin tai kahden päivän välein, jotta kandidemian päättymishetki voidaan todeta. Lääkehoidon keston ja aloituslääkkeen suhteen IDSA:n suositus on yhdenmukainen neutropeenisten kandidemioiden kanssa. Kliinisesti stabiilien potilaiden kohdalla suositellaan siirtymistä ekinokandiinihoidosta flukonatsoliin, mikäli hiivakanta on herkkä flukonatsolille ja veriviljelyt ovat toistuvasti negatiivisia. Kaikille ei-neutropeenille potilaille suositellaan erikoislääkärin suorittamaa silmätarkastusta viikon sisällä kandidemiadiagnoosista. (Pappas *et al.* 2016)

## 4 KANDIDEMIAN LÄÄKEHOITO

Invasiivisiin kandidaaseihin osoitetusti tehoavat systeemiset sienilääkkeet muodostavat neljä pääluokkaa; polyeenit, triatsolit, ekinokandiinit ja flusytosiini. (Pappas *et al.* 2016). Atsolilääkkeet ovat fungistaattisia eli sienten kasvua ja lisääntymistä ehkäiseviä ja ekinokandiinit sekä polyeenit fungisidisia eli sieniin tappavasti vaikuttavia lääkeaineita (De Rosa *et al.* 2009). Yhdenkään lääkeaineen ylivertaisuutta ei ole pystytty osoittamaan kandidemian ja invasiivisen kandidaasin hoitoa käsittelevissä varteenotettavissa tutkimuksissa (Pappas *et al.* 2016). Eräässä tutkimuksessa havaittiin aikavälillä 2000-2009 kasvusuuntaa kandidemiapotilaiden liitännäissairastavuuden, sairaalasyntyisten kandidemioiden sekä infektion katetriassosiaation määrässä. Kuolleisuus pysyi kuitenkin tutkimusjakson aikana vakaana ja tämän on arveltu johtuvan mahdollisesti kehittyneestä lääkehoidosta. Toinen huomio samassa tutkimuksessa oli ekinokandiinien käytön runsas lisääntyminen tutkimusjakson aikana 2000-2009. (Fortun *et al.* 2012) ’

## 4.1 Amfoterisiini B

Amfoterisiini B on pisimpään käytössä ollut sieniantibiootti ja sillä on sienilääkkeistä myös laajin tehokirjo sienilajien aiheuttamiin infektioihin. Sen toimintaperiaate perustuu sitoutumiseen sienen solukalvon steroleihin. Amfoterisiini B:n sitoutuminen solukalvon ergosteroliin johtaa kationeiden vuotamiseen sienisolusta ja lopulta solun kuolemaa. Amfoterisiini B:n sitoutuminen sienten solukalvolla esiintyvään ergosteroliin on suurempaa kuin ihmisen solukalvoilla olevaa kolesteroliin ja tästä johtuu lääkeaineen suurempi toksisuus sienisoluja kohtaan. Amfoterisiini B:n suurin rajoite on mahdollinen munuaistoksisuus. Munuaistoksisuuteen vaikuttavat infuusionopeus, päivittäinen annostus, hoidon kesto, krooninen munuaissairaus ja mahdollisesti yhtä aikaa käytössä olevat nefrotoksiinit. (Wingard & Leather. )

Neljä eri amfoterisiini B valmistetta muodostavat polyeeniryhmän; amfoterisiini B deoksylaatti ja kolme lipidipohjaista valmistetta; liposomaalinen amfoterisiini B, amfoterisiini B lipidikompleksi sekä kolloidinen amfoterisiini B seos. Suurin kokemus on amfoterisiinin kohdalla deoksylaattivalmisteista. Kaikilla amfoterisiini B valmisteilla on sama aktiivisuus hiivoja kohtaa, mutta kunkin kohdalla annostelu ja toksisuus vaihtelevat. Lipidivalmisteilla on merkittävästi pienempi munuaistoksisuus verrattuna muihin amfoterisiini valmisteisiin. Jopa puolet amfoterisiini B valmisteita saaneista saa akuutin munuaisvamman ja elektrolyyttien menettämiseen johtavan tubulaarisen asidoosin. Deoksylaattivalmisteen synnyttämän munuaisvaurion aiheuttama 6,6-kertainen kuolleisuuden nousu on saanut monet klinikot suosimaan lipidivalmisteita. (Pappas *et al.* 2016)

## 4.2 Triatsolit

Triatsoleihin kuuluvat flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli sekä isavukonatsoli. Kaikilla on samankaltainen aktiivisuus kandidalajien suhteen. Atsoleiden aktiivisuus *C. glabrata* ja *C. krusei* kohtaan on yleisesti alempi verrattuna muihin kandidalajeihin. (Pappas *et al.* 2016) Atsoleiden toimintaperiaate on sienen solukalvon ergosteroleiden synteesiin osallistuvien sytokromi P450 14- $\alpha$ -sterolidemetylaasin inhibointi

sekä 24-metyyleeni-dihydrolanosterolin demetylaatio. Ergosterolin rajoittunut synteesi estää sienisolun kasvua (Wingard & Leather. ). Kaikki atsolit metaboloituvat maksan kautta ja niillä on inhiboivaa vaikutusta sytokromi P450 entsyymien suhteen, jotka ovat keskeisiä useiden lääkeaineiden metaboliassa ja atsoleiden aloittamisen ja lopettamisen vaikutukset muihin lääkityksiin on huomioitava tarkasti (Pappas *et al.* 2016, Wingard & Leather. ). Flukonatsoli imeytyy hyvin suolistosta ja suun kautta otettavalla lääkityksellä saavutetaankin noin 90% suonensisäisen lääkehoidon konsentraatiosta. Flukonatsoli saavuttaa atsoleista parhaiten aivoselkäydinnesteen sekä lasiaisen, jossa konsentraatio on yli 70% seerumin konsentraatiosta. Flukonatsolia suositetaan keskushermoston ja silmän kandidainfektioissa. (Pappas *et al.* 2016)

### 4.3 Ekinokandiinit

Kaspofungiini, anidulafungiini ja mikafungiini kuuluvat ekinokandiineihin. Yleisesti ottaen ekinokandiinit omaavat hyvän tehon useimpiin kandidalajeihin (Pappas *et al.* 2016). Ekinokandiinien toimintaperiaate on  $\beta(1,3)$ -glukaanisyntaasin inhibointi, joka johtaa sien soluseinän rakenneosana toimivan glukaanin synteesihäiriöön. Glukaanin vähentyminen soluseinässä altistaa sienisolun osmoottiselle hajoamiselle (Wingard & Leather. ). Ekinokandiinien merkittävät haittavaikutukset ovat harvinaisia ja niiden farmakologiset ominaisuudet hyvin samankaltaisia. Kunkin annostelu tapahtuu kerran vuorokaudessa laskimonsisäisesti. Tehokas lääkekonsentraatio katsotaan ekinokandiineilla saavutettavan koko elimistössä lukuun ottamatta silmää, keskushermostoa ja virtsateitä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ekinokandiinien annosta ei ole tarpeen muuttaa. (Pappas *et al.* 2016) Ainoastaan kaspofungiinin käyttöä tulisi välttää Child-Pugh B ja C luokan maksan vajaatoiminnassa, muiden ekinokandiinien käyttöä maksan vajaatoiminnassa ei rajoiteta suosituksissa (De Rosa *et al.* 2009, Pappas *et al.* 2016). Ekinokandiinien vaikutus muiden lääkkeiden metaboliaan sytokromi P450 entsyymien kautta ei ole merkittävää. (Pappas *et al.* 2016)

Ekinokandiinien kohde-entsyymiä,  $\beta(1,3)$ -glukaanisyntaasia, koodaavat hiivasolussa FKS1-, FKS2- ja FKS3-geenit. Laajamittaista ekinokandiinien käyttöä on seurannut ekinokandiiniresistenssin ilmeneminen. Mutaatiot FKS1- ja FKS2-geeneissä vaimentavat merkittävästi ekinokandiinien  $\beta(1,3)$ -glukaanisyntaasiin kohdistuvaa inhibointia. FKS-



mutaation omaavia hiivakantoja on esimerkiksi *Candida glabrata*- ja *Candida albicans*-lajien suhteen löydetty melkein pä poikkeuksetta potilailta, joilla on aiempi ekinokandiinialtistus. Suurin riski FKS-mutaation omaavan hiivakannan aiheuttamaan infekioon on kuukauden sisään ekinokandiinihoidon saaneilla ja hiivalääkkeen käytön aikana syntyneen läpikasvuinfektion saaneilla potilailla. FKS-mutaatioiden prevalenssia ei ole kyetty selkeästi määrittelemään. Yli 25%:lla FKS-mutaation omaavista *C. albicans* kannoista on kuitenkin mahdollisesti myös flukonatsoli- ja amfoterisiini B-resistenssiä. Useimmilla mikrobiologian laboratorioille ei ole tällä hetkellä kykyä todeta rutiinisti FKS-mutaatioita. Ekinokandiini herkkyys selvitetäänkin tavallisimmin mittaamalla pienin sienen kasvua estävä lääkepitoisuus (minimal inhibitory concentration, MIC). (Shields *et al.* 2015)

#### 4.4 Flusytosiini

Flusytosiini on pyrimidiinianalogi, joka kulkeutuu sytosiinipermeaasin kuljettamana sienisolun ja deaminoituu aktiiviseksi muodoksi, joka häiritsee sienen nukleiiihapposynteesiä. Flusytosiinillä on laaja tehokirjo useimpia kandidalajeja kohtaan, poikkeuksena on kuitenkin *Candida krusei*. Flusytosiini metaboloituu fluorourasiiliksi, joka on myelosuppressiivinen ja aiheuttaa suolen limakalvon vauriota. (Wingard & Leather. ) Flusytosiini ei ole laajassa käytössä Suomessa.

## 5 SILMÄKANDIDAASI

Endoftalmiitti on yksi vaikeimmista silmäinfektioista, joka voi johtaa palautumattomaan sokeuteen päivien tai jopa tuntien kuluessa oireiden alusta. Endoftalmiitti tarkoittaa silmän lasiaisen ja kammionesteen alueen bakteeri- tai sieni-infektiota. Endoftalmiitin synty tapa voi olla eksogeeninen, jolloin infektion aiheuttava mikrobi pääsee silmään ulkoista reittiä esimerkiksi silmäleikkauksen yhteydessä. Hematogeenisessä endoftalmiitissa veren mukana liikkuvat bakteerit tai sienet kulkeutuvat silmään aiheuttaen infektion. Endoftalmiiteista hematogeenisiä on 5-15%. Yleisesti ottaen endoftalmiitti on harvinainen. Suurimmillaan riski

on silmän puhkaisevan vamman yhteydessä, jolloin 1-18%:ssa tapauksista kehittyy endoftalmiitti. (Durand, Marlene L. 2017) Hematogeenisen infektion yhteydessä endoftalmiitin todennäköisyydeksi on todettu yhdysvaltalaisella aineistolla 0,05%. Fungemiatapauksista 0,4%:ssa ja bakteremiatapauksista 0,04%:ssa kehittyi endoftalmiitti. (Vaziri *et al.* 2015)

Endoftalmiitin yleisin oire on näön heikentyminen. Eksogeenisessä endoftalmiitissa yleisoireet ovat harvinaisia, mutta endogeenisen endoftalmiitin taustalla oleva systeeminen infektio aiheuttaa usein yleisoireita kuten kuumetta. Silmätutkimuksessa on usein havaittavissa hypopyon eli etukammion märkäsakka. Silmänsisäinen tulehdustila heikentää näkyvyyttä retinalle, mikä on sinällään viitteellistä endoftalmiitille. Sieniendoftalmiitit kehittyvät päivien ja viikkojen kuluessa ja usein hitaammin kuin bakteeriendoftalmiitit, joissa oireet syntyvät usein akuutisti altistavan tekijän myötä. (Durand. 2017) Endoftalmiitin diagnoosi on kliininen perustuen silmätutkimukseen ja viljelynäyte silmästä on diagnoosia tukeva tekijä. Negatiivinen viljely silmänäytteestä ei poissulje endoftalmiittia, koska 20-30%:ssa endoftalmiiteista viljely on negatiivinen (Durand. 2017). Yhdessä tutkimussarjassa noin puolella hematogeenisen endoftalmiitin omaavista potilaista oli oireita ja 75%:lla oli positiivinen veriviljely (Durand. 2017).

Ruumiinavausaineistojen perusteella silmäinfektioiden insidenssi kandidemiapotilailla on suuri (78%). Silmä voi olla myös ainut kandidaasin affisioima elin. Potilailla, joilla todettiin useammassa veriviljelyssä sienikasvua, oli suurempi riski silmämanifestaatioon. (Khan *et al.* 2002) Silmän sieni-infektioita pidetään merkittävänä näönmenetyksen aiheuttaja kehitysmaissa, erityisesti Aasiassa (Kalkanci & Ozdek. 2011, Slowik *et al.* 2015).

## 5.1 Silmäkandidaasien piirteitä

Kandidahiivat ovat yleisin sieniendoftalmiitin aiheuttajaryhmä ja *Candida albicans* on yleisin yksittäinen laji. Yhdessä tutkimuksessa *C. albicans* muodosti 92% silmäkandidaasien patogeeneistä, toiseksi yleisin patogeeni samassa tutkimuksessa oli *Candida tropicalis*. (Durand, M. L. 2013, Durand. 2017) Yleisin alkuvaiheen taudinkuva sieniendoftalmiitissa on suoni- ja verkkokalvontulehdus eli korioretiniitti, joka ilmenee silmätarkastuksessa retinan pinnalla

näkyvinä nukkaisina leesioina. (Durand. 2017) Korioretiniitti voi olla alkuvaiheessa oireeton ja oireet voivat kehittyä vasta infektion edetessä retinalta lasiaiseen merkittävässä määrin. (Durand. 2017, Pappas *et al.* 2016) Osassa tutkimuksista korioretiniittiä ja endoftalmiittia ei ole erotettu omiksi kokonaisuuksikseen vaan käsitelty kaikki tapaukset endoftalmiitteina. (Durand. 2017)

Aikaisemmissa kandidemiatutkimuksissa hiivan aiheuttaman korioretiniitin insidenssi on todettu merkittävästi suuremmaksi kuin vastaavan endoftalmiitin. Prospektiivisessa kandidemiatutkimuksessa 370 kandidemiapotilaasta 1,6%:lla oli endoftalmiitti ja 11%:lla oli korioretiniitti. (Durand. 2017, Oude Lashof *et al.* 2011) Tutkimustulokset kandidemian yhteydessä todetun silmäkandidaasin yleisyyden suhteen vaihtelevat 2-26% välillä. Suurin osa silmämanifestaatioista on korioretiniittejä ja selkeitä endoftalmiitteja on vain 0-6%:lla. (Durand. 2013) Kandidakorioretiniitin ja –endoftalmiitin riskeillä on vahva analogia kandidemian riskeihin; keskuslaskimokatetri, laajakirjoiset antibiootit, neutropenia, parenteraalinen ravitsemus, glukokortikoidihoito sekä hiljattainen vatsaleikkaus kuuluvat tunnistettuihin riskitekijöihin. (Durand. 2017) Kandidaendoftalmiittiin liittyen CARD9-puutos on havaittu yksittäistapauksena. (Jones *et al.* 2016)

## **5.2 Silmäkandidaasi avohoitopotilaalla**

Tavallisimmin silmäkandidaasin saa sairaalahoidossa oleva kandidemiapotilas, mutta myös avohoitopotilailla tavataan myös kandidaendoftalmiittia. Avohoitopotilailla silmäkandidaasille altistavia tekijöitä ovat hiljattainen sairaalahoito ja edeltävä keskuslaskimokatetrin asetus, kaikista yleisimmin potilaita karakterisoi suonensisäisten huumeiden käyttö. Huumeiden käyttäjillä ja keskuslaskimokatetrin saaneilla kandidemia on usein ohimenevä ja näön heikentyminen voi olla ainoa oire. (Durand. 2013)

## **5.3 Hoitosuositukset**

IDSAn suosituksen mukaan silmän kandidainfektioiden hoidossa on muutama perusperiaate. Aluksi tulee selvittää infektion tilanne anteriorisessa ja posteriorisessa osassa silmää, maculassa

sekä lasiaisessa. Riittävän lääkeainepitoisuuden saavuttaminen infektiol alueella on hoidon lopputuloksen kannalta olennaista ja onkin katsottava, että valittu lääke sopii silmän todetun infektiokohdan hoitoon. Korioritiniittien lääkehoito on yksinkertaisempaa, koska anatomisessa kerroksessa on hyvä verisuonitus ja useat systeemiset sienilääkkeet muodostavat todennäköisemmin riittävän konsentraation infektiopesäkkeessä. Silmän sisempien alueiden infektioidessa, eli varsinaisissa endoftalmiiteissa, intravitreaalista hoitoa on harkittava myös lääkeherkkyyksien perusteella. Erityisesti flukonatsoli- ja vorikonatsoliherkkien kandidakantojen aiheuttamat infektiot ovat helpommin hoidettavia, koska kyseiset lääkeaineet systeemisesti annettuina kulkeutuvat hyvin lasiaiseen. (Pappas *et al.* 2016) Vorikonatsolin konsentraatio lasiaisessa on noin 40% seerumin konsentraatiosta, flukonatsolille vastaava luku on noin 70%. Ekinokandiinit ovat kandidemian ensilinjan lääkkeitä, mutta ne kulkeutuvat huonosti kaikkiin silmän kammioihin ja lasiaiseen. Selkeää näyttöä ekinokandiinien tehosta silmäkandidaasien hoidossa ei ole ja ekinokandiineja ei suositella silmäkandidaasien hoitoon, koska käytössä on todistetusti paremmin silmään kulkeutuvia lääkeaineita. (Pappas *et al.* 2016)

Lähellä maculaa sijaitsevat leesiot ja infektion eteneminen lasiaiseen ovat IDSA:n mukaan tavallisesti indikaatio intravitreaaliselle lääkehoidolle. Tavallisimmin intravitreaalisesti käytetään amfoterisiini B deoksylaattia tai vorikonatsolia yhdistettynä tarvittaessa vitrektomiaan ja systeemiseen sienilääkitykseen aina kandidemian ja muiden elimien hiivapesäkkeiden yhteydessä. (Pappas *et al.* 2016) Merkittävän endoftalmiitin omaaville suositellaan vitrektomiaa ja intravitreaalista amfoterisiini B valmistetta systeemisen verisilmäesteen läpäisevän lääkkeen lisäksi; flukonatsoli, vorikonatsoli tai amfoterisiini B. (Durand. 2013)

Rutiininomaisen silmätutkimuksen suosittelu kandidemiapotilaille ei perustu IDSA:n suosituksissa randomisoituun ja kontrolloituun tutkimukseen. Kliinisesti katsotaankin, että silmätutkimus on indisoitu, koska silmäkandidaasin huomaamatta ja hoitamatta jäämisen haitat olisivat potilaalle liian suuret mahdollisen näönmenetyksen myötä. (Pappas *et al.* 2016) Tutkittaessa ei-neutropeenisiä silmämanifestaation saaneita kandidemiapotilaita, 18%:lla ei alkuvaiheen silmätutkimuksessa ollut havaittavaa silmäinfektiota, mutta tälle potilasryhmälle kehittyi myöhemmässä seurannassa silmän kandidaasipesäke. (Oude Lashof *et al.* 2011)

Seurantatutkimusta suositellaankin kaksi viikkoa negatiivisesta ensitutkimuksesta, koska silmäinfektio ilmenee toisinaan vasta myöhemmin. (Krishna *et al.* 2000)

#### **5.4 Silmäkandidaasin ennuste**

Pohjois-Amerikassa kandidemian insidenssi on ollut yleisesti nousussa, mutta silmän kandidainfektioden prevalenssi on arveltu olevan laskussa. (Vinikoor *et al.* 2013) Merkittävää näöntarkkuuden heikentymistä kandidaendoftalmiitissa ennustivat retinan keskeisen alueen infektoleesiot sekä huono alkuvaiheen näöntarkkuus (Sallam *et al.* 2012). Retina-ablaatio ennusti yhdessä tutkimuksessa huonoa lopputulosta näöntarkkuuden suhteen. (Khan *et al.* 2002) Varhaisen vitrektomian on katsottu vähentävän verkkokalvon ablaatoriskiä (Sallam *et al.* 2012). Kortikosteroideja saavilla potilailla näöntarkkuuden ennuste oli myös huonompi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. (Sallam *et al.* 2012)

Endogeeniseen silmän sieni-infektioon liittyy riski huonosta lopputuloksesta näöntarkkuuden suhteen. Yhden keskuksen tutkimuksessa, jossa 39:llä potilaalla oli silmän hiivainfektio, keskimääräinen alkuvaiheen näöntarkkuuden logMAR arvo potilailla oli 1,15 ja seurannan loppuvaiheen keskimääräinen logMAR samalla potilas ryhmällä oli 1,05 ja keskimääräinen näöntarkkuuden heikentyminen oli 0,11 logMAR-asteikolla. (Sridhar *et al.* 2013)

## **6 KANDIDAENDOKARDIITTI**

Sieniendokardiitti on infektiivisen endokardiittien vakavin muoto. Kuolleisuus sieniendokardiitissa on noin 50% ja diagnoosi tehdään usein vasta ruumiinavauksessa. Sieniendokardiitin diagnoosi, syyn selvitys ja hoito ovat vaativia. Aiemmissä tutkimuksissa *Candida albicans*in osuus sieniendokardiitin aiheuttajista on ollut 24-46% ja kaikista tekoläppäinfektioista 3,4%.(Yuan. 2016) Noin puolet kandidahiivoista sieniendokardiiteissa on *Candida albicans*-lajia ja loput muita *Candida*-lajeja. (Pappas *et al.* 2016) Kuolleisuuden on todettu *C. albicans*in aiheuttamissa läppäinfektioissa olevan 46,6-50%. Iäkkäämmillä *C.*

albicansin insidenssi sienienendokardiitin aiheuttajana kasvaa ja toiseksi yleisten *Aspergillus*-lajien insidenssi laskee. (Yuan. 2016) Sieniendokardiitin kliiniseen kuvaan kuuluvat yleisimmin kuume ja muuttuva sydämen sivuääni. Harvinaisempia merkkejä ovat hengenahdistus, yskä, yleinen kipu, alaraajakipu ja kellonlasikynnet. Veren valkosolupitoisuus voi olla hieman kohonnut. (Yuan. 2016)

Sieniendokardiitin riskitekijöihin kuuluvat erityisesti edeltävä sydämen läppäleikkaus ja suonensisäisten huumeiden käyttö. Muita riskitekijöitä ovat sydämen tekoläppä, kardiovaskulaarikirurgia, pitkäkestoinen laajakirjoisten antibioottien käyttö, parenteraalinen ravitsemus, immunosuppressio sekä sydämen poikkeavuus. (Pappas *et al.* 2016, Yuan. 2016)

## 6.1 Kandidaendokardiitin diagnoosi

Sieniendokardiitin diagnosointi on vaikeaa. Erityisen vaikeaa diagnoosin tekeminen on tekoläppäinfektion kohdalla, koska kliiniset merkit ovat yhteneviä bakteeriendokardiitin kanssa. 91 potilaan kandidaendokardiittitutkimuksessa 77% diagnooseista tehtiin ruumiinavauksessa. (Yuan. 2016) Kandidaendokardiittia tulisi epäillä mikäli veriviljelyt pysyvät sitkeästi positiivisina, potilas kuumeilee asiallisesta lääkehoidosta huolimatta tai mikäli kuullaan uusi sydämen sivuääni, havaitaan sydämen vajaatoimintaa tai embolia kandidemiaan liittyen (Pappas *et al.* 2016). Erityisesti sieniendokardiitin diagnosointiin suunnatuilla sydämen transtorakaalisella ja transesofageaalisella sydämen kaikututkimuksella saavutettiin yhden julkaisun mukaan 77% sensitiivisyys. Lopulliseen diagnoosiin voidaan käyttää läppärakenteiden kudosis- ja infektionäytteitä, joita analysoidaan tavanomaisten viljelyiden ja Gram-värijäyksen lisäksi molekylaarisesti esimerkiksi PCR:llä. Kandidalajit voivat muodostaa biofilmejä sydämen endokardiumille sekä tekoläppien pinnalle. Selkeää optimaalista lääkitystä ei ole tieteellisessä keskustelussa pystytty määrittämään. Lääkkeiden yhdistelmähoito fungisidisella ja fungistaattisella valmisteella vaikuttaisi olevan tehokkaampaa kuin monoterapia. (Yuan. 2016)

## 6.2 Kandidaendokardiitin hoito

Ennen kandidaendokardiitin kirurgista hoitoa kuolleisuus oli noin 90%. Kandidaendokardiitin tehokkaana hoitona on pidetty flukonatsolin sisältävää yhdistelmä lääkehoitoa, joko yhdistettynä läppäleikkaukseen tai ilman leikkausta, jatkuen pitkäaikaisella estolääkityksellä flukonatsolia käyttäen. (Smego & Ahmad. 2011) Pelkän lääkehoidon on todettu kandidaendokardiittien kohdalla olevan toisinaan kuratiivista, toisaalla suositeltu vaihtoehto on kuitenkin pitkäaikaisen lääkehoidon ja läppäkirurgian yhdistäminen (Pappas *et al.* 2016). Kandidaendokardiittipotilaat sopivat kuitenkin usein huonosti leikkaushoitoon, koska heillä on tavallisesti useita liitännäissairauksia. (Chang *et al.* 2017) Flukonatsoli-monoterapiaa ei pidetä tehokkaana hoitona korkean relapsiriskin ja kuolleisuuden vuoksi. Relapsitapaus säilyy tapauksesta riippuen kuukausista vuosiin, minkä vuoksi jatkoseurantaa suositellaankin järjestettävän useiden vuosien ajan. (Pappas *et al.* 2016)

## 7 TUTKIELMAN TOTEUTUS

Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää mahdollista yhteyttä kandidemian komplikaatioina esiintyvien endokardiittien ja retiniittien kehittymisen välillä. Selvityksen kohteena oli myös hiivalajin ja mikrobihoidon aloitusviiveen mahdollinen yhteys retiniitin kehittymiseen kandidemiapotilailla. Lisäksi tutkimuksessa kerättiin potilaista yleisiä parametrejä, joiden avulla luonnehditaan kandidemiapotilaita, silmäkandidaaseja ja kandidaendokardiitteja.

### 7.1 Aineisto

Tutkimuksen potilasaineistoon valittiin kaikki vuosina 2008-2017 Candida-suvun sienten osalta Oulun yliopistollisessa sairaalassa(OYS) todetut veriviljelypositiiviset potilaat. Potilaat etsittiin rekisterihaulla laboratoriotietokannasta. Aineistoon kuului lähtötilanteessa 309 potilasta. Aineistonkeruu tapahtui projektiryhmän opiskelijajäsenten toimesta keräämällä Excel-taulukkoon tiedot valituista muuttujista Esko-potilastietojärjestelmän kirjauksista. Tiedonkeruuvaiheessa taulukoitiin potilaiden ikä, sukupuoli, immunosuppressio,

merkittävimmät perussairaudet, sydämen kaikukuvauksen suoritus ja löydös, kandidaasipesäkkeet ja niiden sijainti, ensimmäinen ja toinen sienilääke, silmätutkimus ja sen löydökset sekä ajankohta, silmäkontrollin löydökset, muut silmäsairaudet sekä potilaiden selviytyminen. Lisäksi kirjattiin vielä vierasesineet, läpikasvu sieniantibiootin aikana sekä positiivisten ja kaikkien veriviljelynäytteiden lukumäärät.

## **7.2 Menetelmät ja tilastollinen analyysi**

Aineisto luokiteltiin ensin todellisiin OYS:ssa hoidettuihin kandidemioihin ja epäselviin tapauksiin. Muualla hoidetut ja ilman tietoja olevat potilaat jätettiin pois ja analyysit tehtiin todetusti OYS:ssa hoidetuista kandidemiapotilaiden joukosta. Tilastollisessa analyysissä käytettiin SPSS-ohjelmaa ja sen laskentamenetelmistä ilmaantumismäärien ilmoittamista, tunnuslukujen laskemista, graafityökaluja sekä khiin neliö testiä.

## **8 TULOKSET**

Kun lopulliseen aineistoon hyväksyttiin todetusti OYS:ssa hoidetut kandidemiapotilaat, jäi aineiston kooksi 271 potilasta. Kandidemiapotilaiden sukupuolijakauma oli melko tasainen, miehiä oli 53,9% potilaista ja naisia puolestaan 46,1%. Potilaiden iän keskiarvo oli 60,2 vuotta ja iän mediaani 63,0 vuotta. Kandidemiaa edeltävissä perussairauksissa oli havaittavissa muutama selkeästi erottuva tautijoukko. 24,4%:lla vatsan oli vatsan alueen maligniteetti, 28%:lla akuutti vatsa-kategoriaan kuuluva vatsan seudun infektio tai muu vakava tauti ja 20,7%:lla oli neurologinen tai psyykkinen sairaus. Lopuilla potilaista oli vähäisemmissä määrin hematologisia sairauksia, lymfoomia, muita maligniteetteja tai infektioita, vammoja, autoimmuunisairauksia sekä muita yksittäisiä sairauksia (Taulukko 1). Päihdesairauksia oli yhteensä noin 17%:lla kandidemiapotilaista, 11,1%:lla oli runsasta alkoholin käyttöä ja 5,5%:lla oli tiedossa olevaa suonien sisäisten huumeiden käyttöä.



## 8.1 Immuunivaje

Kandidemiapotilaista 26,6%:lla oli jokin immunovajavuudeksi laskettava tila. Potilaista neutropeenisiä oli 10,7%, sytostaattihoidossa edeltävän vuoden aikana oli ollut 14%, potilaista 4,4%:lla oli merkittävä glukokortikoidilääkitys eli ekvivalenttiannoksena vastaten yli 20mg prednisolonia vuorokaudessa. Muiksi immunovajavuuksiksi katsottiin vaikea maksan vajaatoiminta ja kirroosi, muut immunosuppressiiviset lääkkeet sekä immunovajavuutta aiheuttavat sairaudet kuten HIV ja synnynnäiset immunovajavuustilat. (Taulukko 2) Immunovajavuustilan omaavilla ei ollut muita enempää lääkityksen viivästymistä. Varhain aloitetun lääkityksen joukossa immunovajavuuden omaavia potilaita oli suhteellisesti jopa enemmän (Kuva 1).

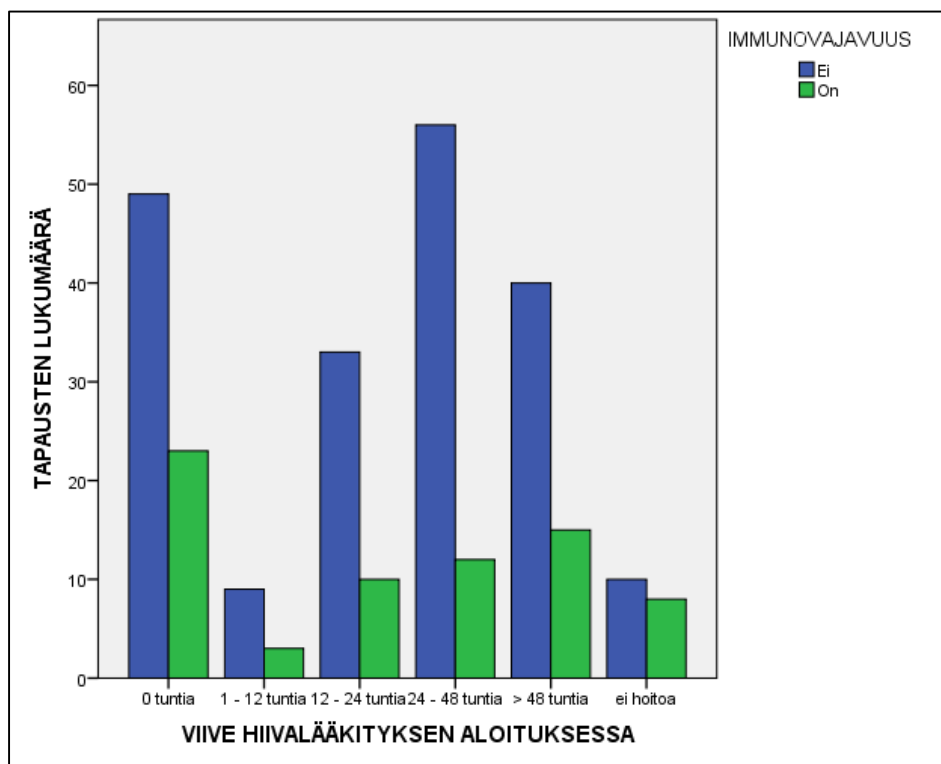
Taulukko 1. Perussairaudet kandidemiapotilailla

Sairaus	Lukumäärä	Prosenttiosuus, %
Akuutti vatsa	76	28,0
Vatsan alueen maligniteetti	66	24,4
Neurologinen tai psykiatrinen sairaus	56	20,7
Hematologinen sairaus tai lymfooma	21	7,7
Muu sairaus	14	5,2
Autoimmuunisairaus	13	4,8
Vamma	11	4,1
Muu infektio	11	4,1
Muu maligniteetti	3	1,1
Summa	271	100,0

Taulukko 2. Immunovajavuudet kandidemiapotilailla

Immunovajavuus*	Lukumäärä	Prosenttiosuus, %
Solunsalpaajalääkitys	38	14,0
Neutropenia	29	10,7
Glukokortikoidilääkitys	12	4,4
Muu immunosuppressoiva lääkitys	9	3,3
Maksan vajaatoiminta tai kirroosi	7	2,6
Muu immunovajavuustila	7	2,6
Ei immunovajavuutta	199	73,4

\*Yhdellä potilaalla mahdollisesti useita



Kuva 1. Immunovajavuuden omaavien osuudet eri lääkitysviiveryhmissä

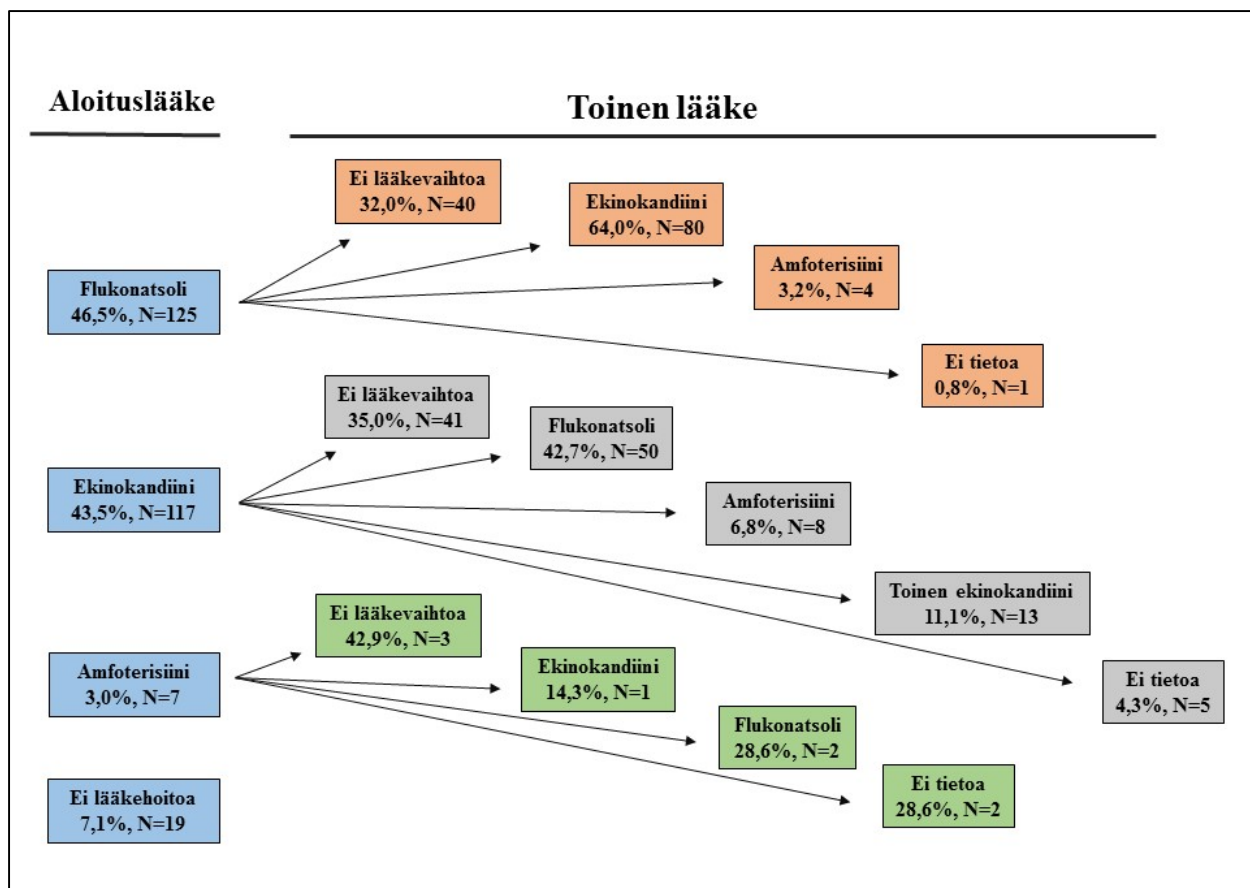
## 8.2 Kandidalajit, vierasesineet ja lääkehoito

*Candida albicans* oli taudinaiheuttajana 63,5%:ssa kandidemiatapauksista. Seuraavaksi yleisimpiä olivat *C. glabrata*, 18,1%:n osuudella, *C. parapsilosis* 5,9%:n osuudella ja *C. krusei* 2,6% osuudella (Taulukko 3). Lääkehoito aloitettiin 46,1%:ssa tapauksia flukonatsolilla, melkein yhtä usein aloituslääkkeenä olivat ekinokandiinit 43,8%:n osuudella. Amfoterisiini B oli aloituslääkityksenä 3,0%:ssa kandidemiatapauksia, kandidemioista 6,3%:ssa ei aloitettu lainkaan sieniantibioottia. Toisen linjan lääkkeenä toimi 34,7%:ssa ekinokandiiniryhmän lääke, 29,5% prosentissa kandidemiatapauksia aloituslääkkeenä toimi flukonatsoli ja hoitoa jatkettiin ekinokandiinilla. Aloituslääkkeessä pitäydyttiin koko lääkehoidon ajan 31,2%:ssa kandidemiatapauksia. (Kuva 2) Ainoastaan hieman reilulla kolmanneksella kandidemiatapauksista ei ollut infektiohetkellä vierasesinettä elimistössä. 53,5 %:lla kandidemiatapauksista oli keskuslaskimokatetri ja 13,3 %:lla sappiteiden tai suoliston vierasesine, usein stentti. Sydämen läppäproteesi oli 3,7 %:lla potilaista. (Taulukko 4)

Sienilääkityksen aloitusviivettä kartoitettiin portaittain, tulokset löytyvät taulukosta 5. Yhtä aikaa veriviljelynäytteiden kanssa aloitettiin 26,9 % lääkeshoidoista. 49,2 %:ssa aloitetuista lääkeshoidosta viive veriviljelynäytteen ottamisesta lääkkeen aloitukseen oli yli 24 tunti ja 20,5 %:ssa yli 48 tuntia. Hiivasienen läpikasvua veriviljelynäytteistä lääkeshoidon aikana havaittiin 31,4 %:ssa kandidemiatapauksia. Mediaani läpikasvun kestolle oli 5 vuorokautta ja vaihteluväli 1:stä 171 vuorokauteen. Kandidalajilla ei vaikuttaisi olevan selkeää yhteyttä lääkitysviiveeseen muodostumiseen. Kuvassa 3 yleisimmät aiheuttajat *C. albicans* sekä *C. glabrata* esiintyvät patogeeninä tasaisesti kaikissa viiveryhmissä.

Taulukko 3. Hiivalajien osuus kandidemioista

Kandidalaji	Lukumäärä	%-osuus
C albicans	172	63,5
C glabrata	49	18,1
C parapsilosis	16	5,9
C krusei	7	2,6
C lusitaniae	6	2,2
C guillermondii	1	,4
C tropicalis	5	1,8
C kefyri	1	,4
C inconspicua	1	,4
S cerevisiae	10	3,7
Geotrichum sp	2	,7
Rhodotorula sp	1	,4
Summa	271	100,0



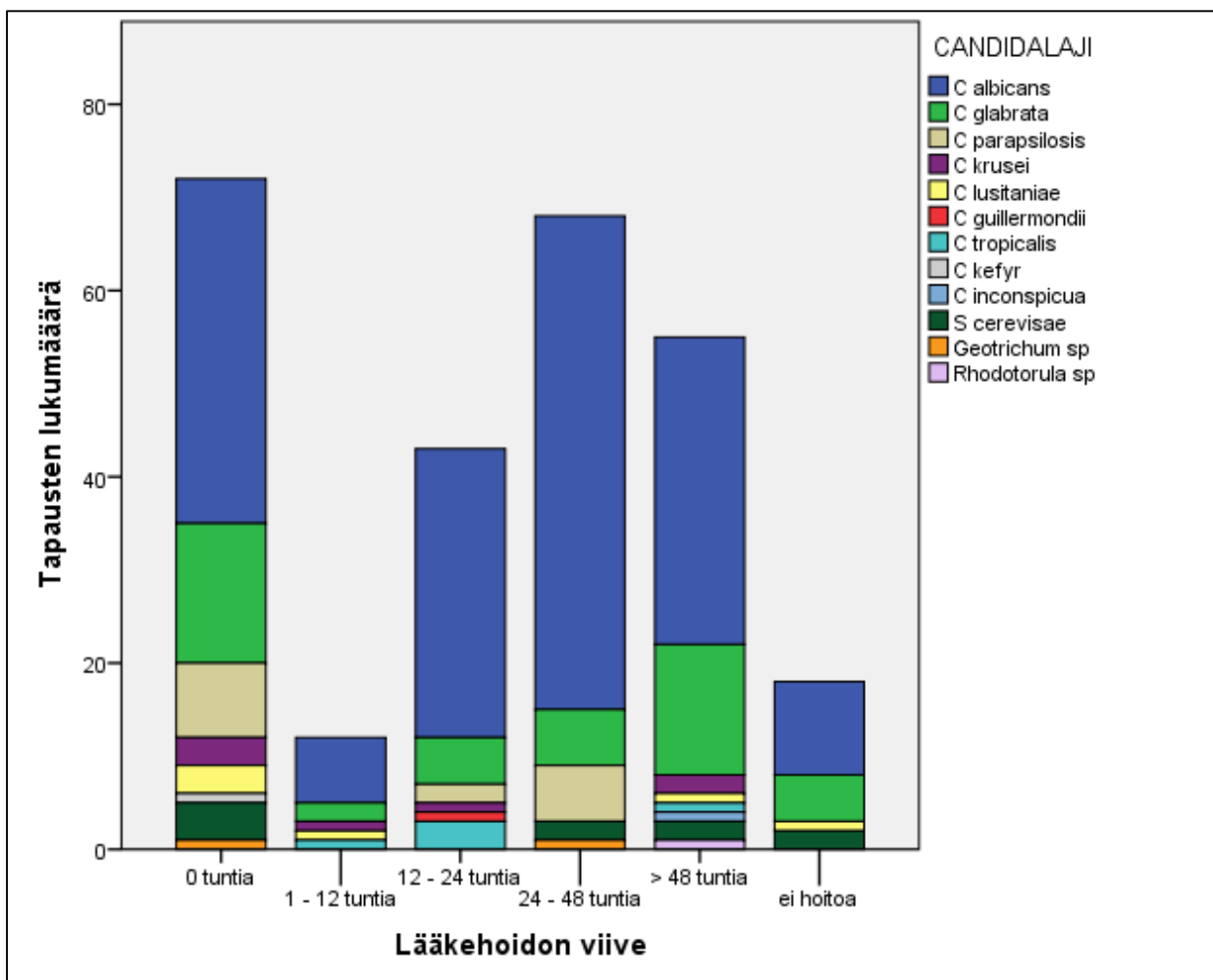
Kuva 2. Kandidemian lääkehoidon aloituslääkkeet sekä lääkevaihdot

Taulukko 4. Elimistön vierasesineet kandidemiapotilailla

Vierasesine	Kokonaismäärä	%
CVK	145	53,5
Sappiteissä tai suolistossa	36	13,3
Sydämen läppäproteesi	10	3,7
Verisuoniproteesi	5	1,8
Aivokammiosuntti	5	1,8
Nivelessä	3	1,1
Askitesdreeni	3	1,1
Muu	21	7,7
Ei tietoa	1	0,4
Ei vierasesinettä	95	35,1
Summa	271	100,0

Taulukko 5. Viive lääkityksen aloittamiseen veriviljelynäytteestä

Viive	Lukumäärä	%-osuus	Perusteltu %-osuus
0 tuntia	72	26,6	26,9
1 - 12 tuntia	12	4,4	4,5
12 - 24 tuntia	43	15,9	16,0
24 - 48 tuntia	68	25,1	25,4
> 48 tuntia	55	20,3	20,5
Ei hoitoa	18	6,6	6,7
Summa	268	98,9	100,0
Ei tietoa	3	1,1	
Summa	271	100,0	



Kuva 3. Kandidalajien osuudet lääkitysviiveryhmissä

### 8.3 Silmätutkimus ja silmämuutokset

Taulukossa 6 käydään läpi silmätutkimuksen toteutumista kandidemiapotilailla. Silmätutkimus oli tehty jossakin muodossa 43,8 %:lle kandidemiapotilaista, 5,5 %:lle oli tehty konsultatiivinen tutkimus osasto-olosuhteissa, usein potilaan heikon voinnin vuoksi. Polikliinisissä olosuhteissa tutkimus oli suoritettu 37,6 %:lle kandidemiapotilaita. Merkkejä silmän kandidaasipesäkkeestä havaittiin 27;4 %:lla silmätutkimuksen läpikäyneistä kandidemiapotilaista (Taulukko 7). Selkeästi yleisin silmän kandidaasimuutoksen aiheuttaja oli *Candida albicans*- laji 84,4 %:n osuudella infektioista. *C. glabratan* osuus silmäkandidaaseista oli 6%, mikä on pienempi verrattuna sen osuuteen kandidemioissa (Kuva 4). Flukonatsoli oli ensilinjan sienilääkkeenä 65,6 %:lla potilaista, joilla todettiin silmän kandidaasipesäke liittyen kandidemiaan.

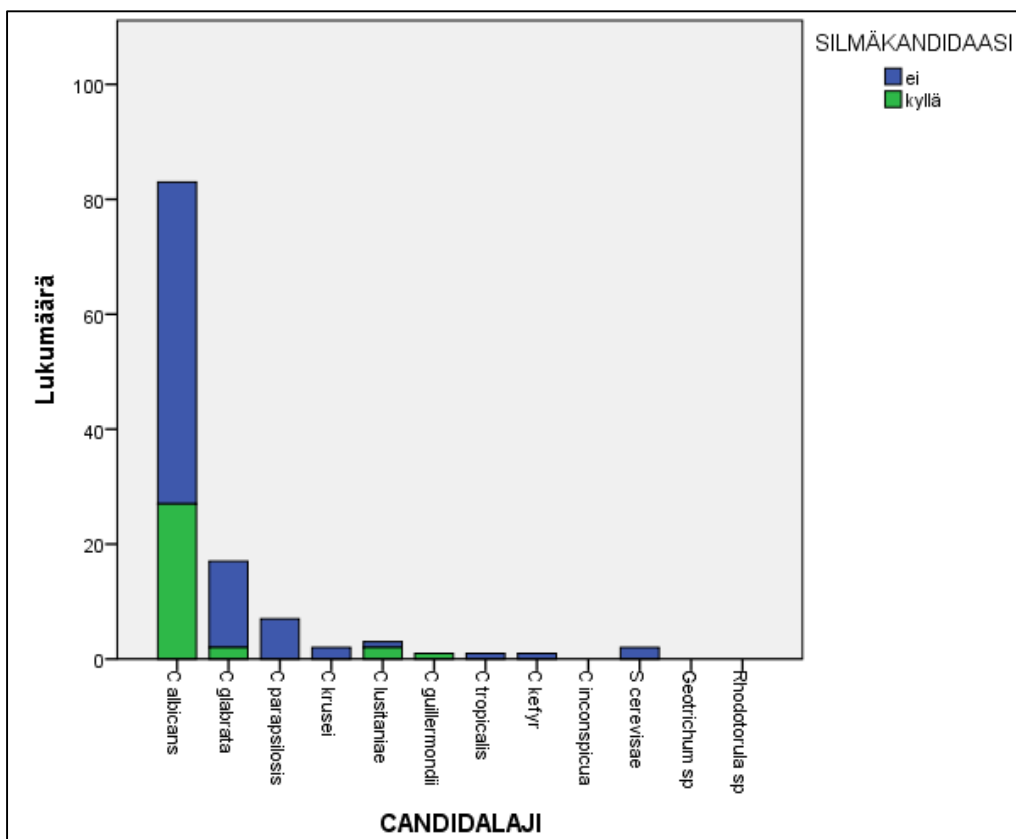
Aloituslääke ei vaikuta selittävän tilastollisesti merkitsevässä määrin silmäkandidaasin kehittymistä. Khiin neliö testillä laskettuna p-arvoksi saatiin 0,107 (Kuva 5). Lääkitysviiveen yhteys retinamuutoksen syntymiseen ei vaikuta selkeältä, retinapesäkkeiden osuus kaikista tutkituista silmistä vaikuttaa olevan saman suuruinen kaikissa viiveryhmissä (Kuva 6). Kuvassa 7 on esitetty silmäkandidaasin yleisyys silmätutkimuksen läpikäyneillä, potilaat on jaettu kahteen ryhmään elimistön vierasesineiden mukaan. 28,5 %:lla potilaista, joilla oli elimistössä vierasesine, todettiin silmätutkimuksessa silmäkandidaasi. Potilailla, joilla ei ollut vierasesinettä, silmäkandidaasia esiintyi 25,0 %:lla.

Taulukko 6. Silmätutkimuksen toteutuminen kandidemiapotilailla

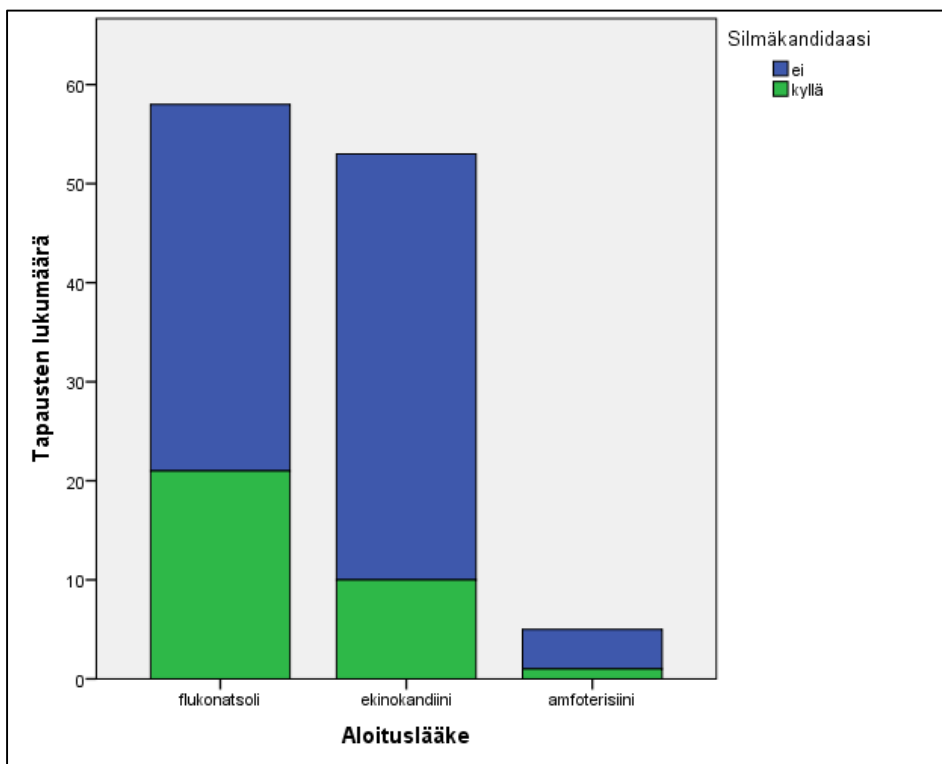
Silmätutkimus	Lukumäärä	%-osuus	Perusteltu %-osuus
Ei tehty	150	55,4	56,2
Kyllä	102	37,6	38,2
Konsultaatio- tutkimus osastolla	15	5,5	5,6
Summa	267	98,5	100,0
Ei tietoa	4	1,5	
Summa	271	100,0	

Taulukko 7. Silmäkandidaasin ilmeneminen kandidemiapotilailla

Silmäkandidaasi	Lukumäärä	%-osuus	Perusteltu %-osuus
Ei	85	31,4	72,6
Kyllä	32	11,8	27,4
Summa	117	43,2	100,0
Ei tutkimusta	154	56,8	
Summa	271	100,0	

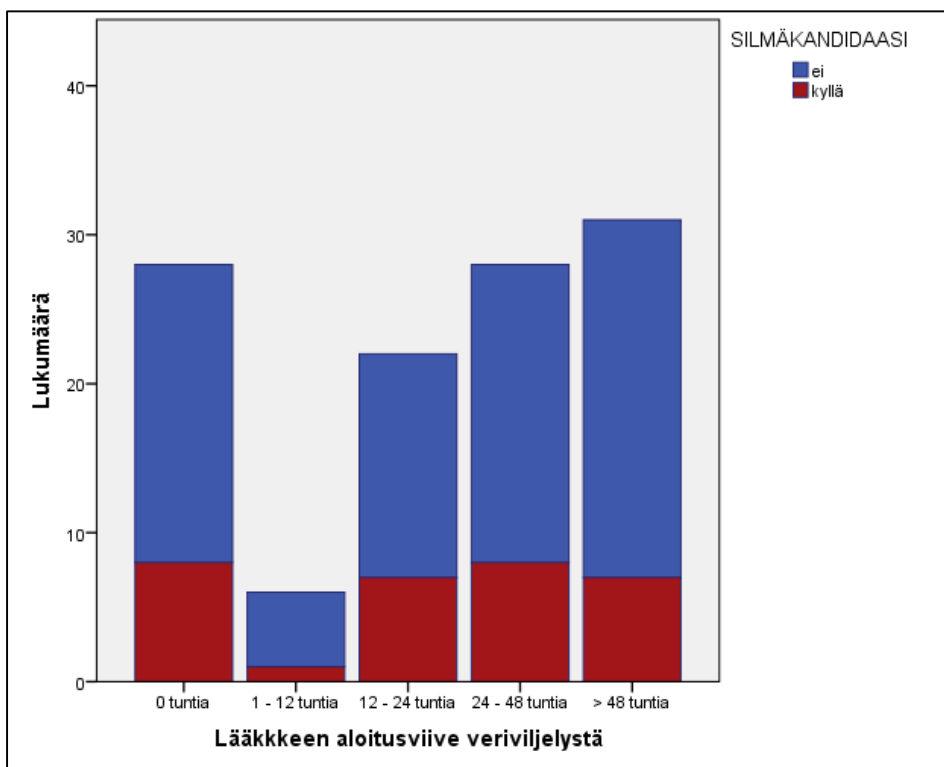


Kuva 4. Kandidalajit silmäkandidaasin omaavilla kandidemiapotilailla

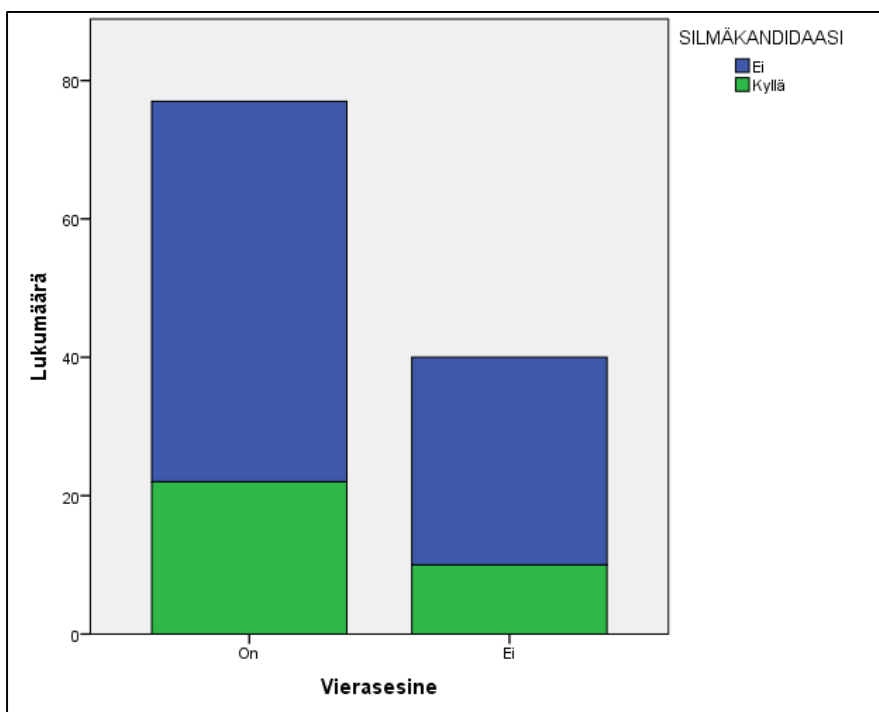


Kuva 5. Silmäkandidaasien määrä jaoteltuna kandidemian aloituslääkkeen mukaan





Kuva 6. Retinamuutokset hiivalääkkeen aloitusviiveen mukaan



Kuva 7. Silmäkandidaatit jaettuna mahdollisen vierasesineen mukaan

#### 8.4 Sydämen ECHO-tutkimukset ja löydökset

Taulukossa 8 on esitetty sydämen kaikututkimuksen toteutuminen kandidemiapotilailla. Kaikututkimus toteutui 76,8 %:lla kandidemiapotilaista. 67,9 %:lle tehtiin sydämen transtorakaalinen kaikututkimus (TTE) ja 8,9% :lle transesofageaalinen kaikututkimus (TEE). Normaalilöydös oli tuloksena 73,6 %:ssa kaikututkimuksista ja jokin suurempi poikkeama 21,6 %:ssa tutkimuksia. Vegetaatiomuutoksia havaittiin kymmenen kandidemiatapauksen yhteydessä ja ne muodostivat 4,8 % kaikututkimuksen läpikäyneistä (Taulukko 9). Alkuperäisenä hypoteesina oli selvittää mahdollista sydämen läppävegetaatioiden yhteyttä silmäkandidaasin syntyyn. Aineistossa ei ollut ainuttakaan tapausta, jossa olisi ollut silmän kandidaasimuutoksia potilaalla, jolla havaittiin vegetaatioita sydämen kaikututkimuksessa. Tämän valossa yhteys vegetaatioiden ja silmäkandidaasin välillä ei vaikuta selkeältä (Kuva 8).

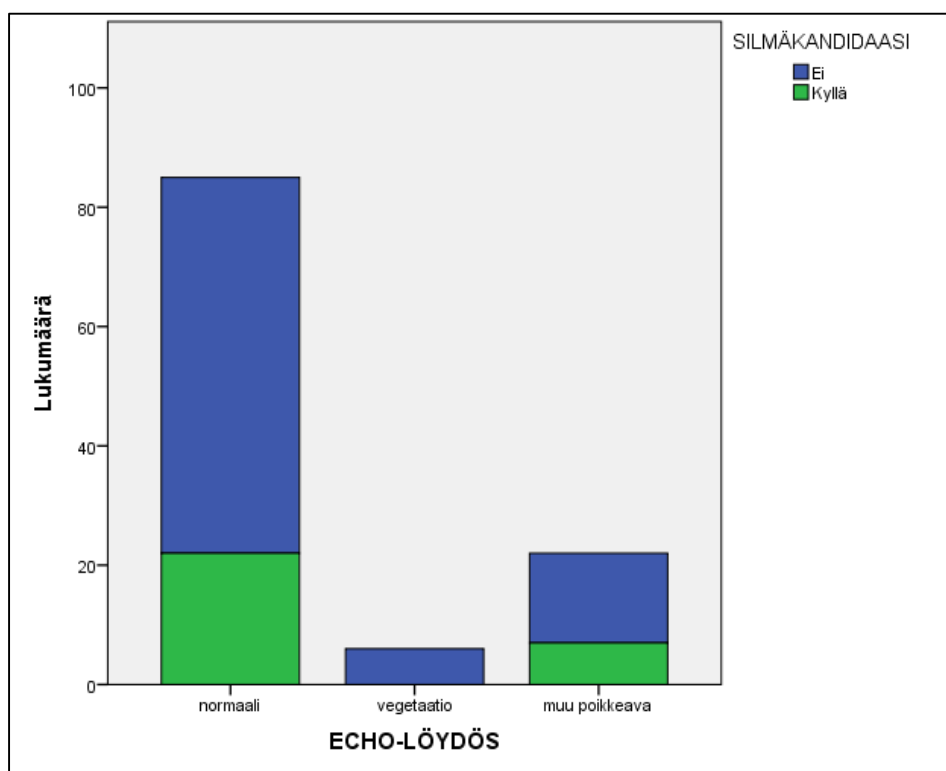
Sydämen kaikututkimuksen vegetaatiolöydöksistä neljä kymmenestä tapauksesta eli 40% oli suonensisäisten huumeiden käyttäjillä, jotka muodostivat 7,2 % kaikista kaikututkimuksen läpikäyneistä potilaista. Myös muita sydäntutkimuksen poikkeamia oli huumeidenkäyttäjillä noin kaksinkertainen määrä verrattuna niihin, joilla ei ollut tunnettua päihdesairautta. Alkoholin suurkuluttajilla normaalilöydöksiä ja vegetaatioiden muodostama osuus vastasi kyseisten löydösluokkien osuutta ei-päihdesairailta. Alkoholin käyttäjillä havaittiin kaikututkimuksen muita poikkeamia vähäisemmissä määrin verrattuna ei-päihdesairaisiin. (Taulukko 10)

Taulukko 8. Sydämen kaikututkimuksen toteutuminen kandidemiapotilailla

Kaikututkimus	Lukumäärä	%-osuus
Transtorakaalinen (TTE)	184	67,9
Transesofageaalinen (TEE)	24	8,9
Ei tehty	63	23,2
Summa	271	100,0

Taulukko 9. Sydämen kaikututkimuksen löydökset

Löydös	Lukumäärä	%-osuus	Perusteltu osuus tutkituista
Normaali	153	56,5	73,6
Muu poikkeava	45	16,6	21,6
Vegetaatio	10	3,7	4,8
Summa	208	76,8	100,0
Ei tutkimusta	63	23,2	
Summa	271	100,0	



Kuva 8. Silmäkandidaasin esiintyminen ECHO-löydöksittäin

Taulukko 10. Sydämen kaikututkimuksen löydökset esiintyminen päihdesairauksittain

Päihdesairaus	ECHO-löydös			Summa
	Normaali	Vegetaatio	Muu poikkeava	
Ei sairautta	131 85,6%	5 50,0%	38 84,4%	174 83,7%
Alkoholi	17 11,1%	1 10,0%	1 2,2%	19 9,1%
IV-huumeet	5 3,3%	4 40,0%	6 13,6%	15 7,2%
Summa	153 100,0%	10 100,0%	45 100,0%	208 100,0%

## 9 POHDINTA

Retrospektiivisen tutkimuksen ongelmana on jo lähtökohtaisesti tiedon etsiminen vanhoista potilasasiakirjamerkinnöistä. Osuvuus lääkitysmuutosten, perussairauksien, immunosuppressioon ja muidenkin tutkimusparametrien kirjaamisen kohdalla on heikompi kuin seurantatutkimuksessa, jossa klinikko selvittää kunkin seurantaparametrin potilastyön lomassa.

Opportunistisen kandidemian sairastavilla on käytännössä kaikilla vaikea perussairaus ja kandidemiapotilaiden mediaani-ikä ollessa tutkimusaineistossa 63,0 vuotta voi päätellä, että yleisimmät perussairaudet etenevät kandidemialle altistavaan vaiheeseen keskimäärin ennen vanhuusikää. Moniongelmaisuus näkyy myös tässä tutkimuksessa. Psykiatrisista ja päihdepuolen ongelmista kärsivät muodostavat kandidemiapotilaista merkittävän osan.

Immunovajavuuden omaavilla lääkitysviive ei ole muita pidempi, huomaamatta jäävät aiemman tutkimuksen perusteella kriittisesti sairaiden ei-kandidateemiset kandidaasit (Eggimann et al. 2015). Noin neljäsosalla kandidemian sairastavista on immunovajavuus eli suurin osa todetuista kandidemiapotilaista on kriittisesti sairaita potilaita. Vaikuttaa, että keskimäärin kandidemiaa ei osata epäillä veriviljelynäytteiden oton yhteydessä, koska vain noin kolmasosalla sienilääkitys oli aloitettu näytteistä puolen vuorokauden kuluessa. Intravaskulaarinen vierasesine oli aineistossa 59,0%:lla, mikä on jonkin verran pienempi kuin osuus isobritannialaisen yksikön

potilailla, 82%. (Das et al. 2011) Erot yksiköiden potilasaineistossa selittävät todennäköisesti tätä.

IDSA suosittelee kandidemian aloituslääkkeeksi ekinokandiinia tai flukonatsolia jos potilas ei ole kriittisesti sairas (Pappas *et al.* 2016). Tässä aineistossa flukonatsolilla aloitettiin 46,5% lääkehoidoista, 64% flukonatsolilla aloitettetuista lääkehoidoista vaihdettiin ekinokandiiniksi ja ekinokandiinialoituksista myöhemmin 43% flukonatsoliksi. Tutkimuspotilaita läpikäydessä ei kerätty tietoa lääkevaihdoksen syistä. Ekinokandiinialoitusta suositellaan empiirisesti kuitenkin niiden laajemman lajikirjon vuoksi ja runsas flukonatsolin vaihtaminen ekinokandiiniksi kiellii mahdollisesti liiallisesta flukonatsolin suosimisesta aloituslääkkeenä. Yksikään kandidalaji ei vaikuta olevan yhteydessä lääkityksen pidentyneeseen tai lyhentyneeseen aloitusviiveeseen eli ei ole havaittavissa selviä merkkejä siitä, että kandidemia maskeerautuisi tai manifestoituisi tietyillä kandidemialajeilla.

Silmätutkimus toteutuu huonosti OYS:n kandidemiapotilailla, 56,2% kandidemiapotilaista jäi ilman silmätutkimusta. Osalle potilaista jatkotutkimukset on ohjattu tapahtumaan omassa keskussairaalassa, mikä havaittuun toteutumisosuuteen sekä silmätutkimuksessa että sydämen kaikututkimuksessa. Mahdollisesti monien potilaiden huono ennuste vaikutti silmätutkimuksen tarpeellisuuden arviointiin. Laskennallisesti ajateltuna 42 silmäkandidaasitapausta jäi löytymättä ja seuraamatta verrattuna siihen, että kaikki kandidemiapotilaat olisivat käyneet läpi silmätutkimuksen. Silmäkandidaasien esiintyminen OYS:ssa 27,4%:lla kandidemiapotilaita on korkeimmasta päästä, aikaisemmissa tutkimuksissa osuus on vaihdellut välillä 2-26% (Durand. 2013). Vierasesine ei vaikuta lisäävän silmäkandidaasin riskiä. Vierasesineitä oli tutkimusaineistossa samoin suhtein silmäkandidaasin sairastaneilla, että sairastamattomilla. OYS:ssa suosituksena on ohjata kandidemiapotilas silmätutkimukseen, mutta yhden silmäkontrollin riittävyys on kyseenalaista. Silmätutkimuksen toistamista kahden viikon kuluttua negatiivisen alkututkimuksen jälkeen on suositeltu, koska silmäinfektio ilmenee noin viidesosassa tapauksia vasta myöhemmin. (Oude Lashof *et al.* 2011, Krishna *et al.* 2000)

Sydämen kaikututkimus toteutui paremmin kuin silmätutkimus, vaikka IDSA ei suosittellekaan sitä tehtävän rutiinisti. Kandidemiapotilaista 23,2% eli noin neljäsosa jäi ilman sydämen

kaikututkimusta (Pappas *et al.* 2016). Kaikututkimus perustuu yleiseen arvioon sen tarpeellisuudesta. Se, onko kyseisellä tutkimuksella varsinaista merkitystä, jää selvitettäväksi. Suonensisäisten huumeiden käyttäjillä on merkittävä osuus etiologialtaan lopulta epäselviksi jääneistä endokardiittilöydöksistä. Neulojen ja huumeliuosten huono aseptiikka altistavat mitä ilmeisimmin bakteeriendokardiitteille. Endokardiitti ei vaikuta olevan merkittävässä yhteydessä silmäkandidaasin syntyyn oululaisessa aineistossa, aineistossa ei ollut yhtäkään tapausta, jossa nämä kaksi kandidemian komplikaatiota olisivat olleet yhdessä mukana. Aikaisemmin on arveltu, että silmän kandidaasitapaukset liittyisivät kandidapesäkkeiden komplikaatioihin muissa elimissä kuten sydämen endokardiumissa, keskushermostossa tai virtsateissä. (Slowik *et al.* 2015)

## 10 LÄHDELUETTELO

- Ala-Kokko T, Laurila J, Alahuhta S & Syrjala H. (2000) Blood vessel catheter-associated infections. *Duodecim* 116(5): 503-510.
- Chang CH, Huang MM, Yeh DF, Lu KC & Hou YC. (2017) A chronic hemodialysis patient with isolated pulmonary valve infective endocarditis caused by non-albicans *Candida*: a rare case and literature review. *BMC Nephrol* 18(1): 286-017.
- Clancy CJ & Nguyen MH. (2013) Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 56(9): 1284-1292.
- Das I, Nightingale P, Patel M & Jumaa P. (2011) Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis* 15(11): e759-63.
- De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, Di Perri G & Ranieri VM. (2009) Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. *Minerva Anesthesiol* 75(7-8): 453-458.
- Duggan S, Leonhardt I, Hunniger K & Kurzai O. (2015) Host response to *Candida albicans* bloodstream infection and sepsis. *Virulence* 6(4): 316-326.
- Durand ML. (2013) Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 19(3): 227-234.
- Durand ML. (2017) Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev* 30(3): 597-613.
- Eggimann P, Que YA, Revelly JP & Pagani JL. (2015) Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *J Hosp Infect* 89(4): 302-308.

- Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa, E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, Meije Y, Ros L, Alvarez ME, Luengo J, Agundez M, Belso A, Sanchez-Sousa A, Loza E & Moreno S. (2012) Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect* 65(1): 64-70.
- Gow NA & Hube B. (2012) Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Curr Opin Microbiol* 15(4): 406-412.
- Horan TC, Andrus M & Dudeck MA. (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36(5): 309-332.
- Jones N, Garcez T, Newman W & Denning D. (2016) Endogenous *Candida* endophthalmitis and osteomyelitis associated with *CARD9* deficiency. *BMJ Case Rep* 2016: 10.1136/bcr-2015.
- Kalkanci A & Ozdek S. (2011) Ocular fungal infections. *Curr Eye Res* 36(3): 179-189.
- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL & Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39(4): 665-670.
- Khan A, Okhravi N & Lightman S. (2002) The eye in systemic sepsis. *Clin Med (Lond)* 2(5): 444-448.
- Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA & Hall G. (2000) Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye (Lond)* 14 ( Pt 1)(Pt 1): 30-34.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O & AmarCand Study Group. (2009) Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 37(5): 1612-1618.
- Lionakis MS. (2014) New insights into innate immune control of systemic candidiasis. *Med Mycol* 52(6): 555-564.
- Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Schlamm HT, Oborska IT, Rex JH & Kullberg BJ. (2011) Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 53(3): 262-268.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE & Sobel JD. (2016) Clinical Practice

- Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4): e1-50.
- Pehkonen A, Rintala E, Perttila J & Nikoskelainen J. (2001) Septic syndromes treated in intensive care unit at Turku University Hospital 1993-8. *Duodecim* 117(13): 1311-1317.
- Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN & Castanheira M. (2011) Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 49(1): 396-399.
- Sallam A, Taylor SR, Khan A, McCluskey P, Lynn WA, Manku K, Pacheco PA & Lightman S. (2012) Factors determining visual outcome in endogenous *Candida* endophthalmitis. *Retina* 32(6): 1129-1134.
- Shields RK, Nguyen MH & Clancy CJ. (2015) Clinical perspectives on echinocandin resistance among *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis* 28(6): 514-522.
- Singh S, Fatima Z & Hameed S. (2015) Predisposing factors endorsing *Candida* infections. *Infez Med* 23(3): 211-223.
- Slowik M, Biernat MM, Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Slowik K & Misiuk-Hojlo M. (2015) Mycotic Infections of the Eye. *Adv Clin Exp Med* 24(6): 1113-1117.
- Smeekens SP, van de Veerdonk, F L, Kullberg BJ & Netea MG. (2013) Genetic susceptibility to *Candida* infections. *EMBO Mol Med* 5(6): 805-813.
- Smego RA & Ahmad H. (2011) The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 90(4): 237-249.
- Sridhar J, Flynn HW, Kuriyan AE, Miller D & Albin T. (2013) Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical features, and treatment outcomes in mold and yeast infections. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 3(1): 60-5760.
- Teoh F & Pavelka N. (2016) How Chemotherapy Increases the Risk of Systemic Candidiasis in Cancer Patients: Current Paradigm and Future Directions. *Pathogens* 5(1): 10.3390/pathogens5010006.
- Vaziri K, Pershing S, Albin TA, Moshfeghi DM & Moshfeghi AA. (2015) Risk factors predictive of endogenous endophthalmitis among hospitalized patients with hematogenous infections in the United States. *Am J Ophthalmol* 159(3): 498-504.
- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC & Tracey KJ. (2013) Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 381(9868): 774-775.



- Vinikoor MJ, Zoghby J, Cohen KL & Tucker JD. (2013) Do all candidemic patients need an ophthalmic examination? *Int J Infect Dis* 17(3): e146-8.
- Whitney LC & Bicanic T. (2014) Treatment principles for *Candida* and *Cryptococcus*. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5(6): 10.1101/cshperspect.a024158.
- Wingard JR & Leather H. A new era of antifungal therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 10(2): 73-90.
- Xie GH, Fang XM, Fang Q, Wu XM, Jin YH, Wang JL, Guo QL, Gu MN, Xu QP, Wang DX, Yao SL, Yuan SY, Du ZH, Sun YB, Wang HH, Wu SJ & Cheng BL. (2008) Impact of invasive fungal infection on outcomes of severe sepsis: a multicenter matched cohort study in critically ill surgical patients. *Crit Care* 12(1): R5.
- Yuan SM. (2016) Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg* 31(3): 252-255.