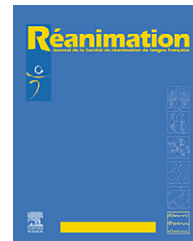




available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



MISE AU POINT

Quelle place pour le traitement antifongique préemptif en réanimation chez le patient non neutropénique ?

Which place for preemptive antifungal treatment in ICU patients?

H. Dupont

Pôle d'anesthésie-réanimations, CHU d'Amiens, hôpital Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex 01, France

Disponible sur internet le 16 mars 2007

MOTS CLÉS

Candidose systémique ;
Traitement ;
Prophylaxie ;
Réanimation ;
Préemptif

Résumé Le traitement préemptif concerne les patients colonisés à levure qui présentent des facteurs de risque de développer une candidose systémique. Très peu d'outils sont disponibles pour cibler cette population. Par ailleurs, seulement trois études ont évalué l'efficacité de ce type de prise en charge en réanimation. Aucune ne retrouve de diminution de mortalité, ni de diminution de survenue de candidose systémique avec un traitement préemptif. Il ne peut donc être recommandé, à l'heure actuelle, une diffusion large de ce type d'attitude thérapeutique en réanimation.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Systemic candidiasis;
Antifungal treatment;
Prophylaxis;
ICU;
Preemptive

Abstract Preemptive antifungal treatment in ICUs is dedicated to patients heavily colonized in association with risk factors to develop a systemic candidiasis. Few tools are available to target specifically this population. Only three randomized studies have been published to evaluate the potential benefit of preemptive fungal treatment in ICUs. They all reported negative effects without a decrease in mortality and of the incidence of systemic candidiasis. Preemptive antifungal treatment cannot therefore be recommended in ICUs for the moment.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : dupont.herve@chu-amiens.fr (H. Dupont).

Introduction

La prise en charge du traitement antifongique préventif en réanimation reste compliquée car il n'existe pas beaucoup de données validées dans la littérature. De plus, les définitions utilisées pour décider de la mise en route d'un traitement sont floues, se chevauchent et sont souvent mal interprétées par les cliniciens. Presque tous les patients qui développent une infection fongique prouvée étaient colonisés antérieurement. En revanche, très peu de patients colonisés vont développer une infection systémique [1]. Toute la problématique est de définir ce groupe de patients afin de mettre en route des mesures pour éviter l'infection. Malheureusement, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur une prise en charge standardisée. Cette revue de la littérature a pour but de définir les patients à risque particulier de développer une infection fongique systémique en réanimation et de détailler les différentes études qui ont testé un traitement dans ce cadre bien précis. Le traitement d'une infection fongique établie est exclu du propos.

Définitions

Il existe une certaine confusion dans les définitions utilisées pour décider de la mise en route d'un traitement antifongique avant d'avoir la certitude d'être en présence d'une infection fongique invasive. Trois types de terminologie sont utilisés avec des définitions différentes : le traitement prophylactique, le traitement préemptif et le traitement probabiliste.

La prophylaxie s'adresse à toute une population en général, par exemple les patients de réanimation, les patients de chirurgie, etc. chez qui le seul facteur de risque de candidose systémique est d'appartenir à cette population.

La définition du traitement préemptif n'est pas standardisée. Pour Eggimann et al. [2], il se définit comme un traitement antifongique précoce donné chez des patients fortement colonisés en présence de multiples facteurs de risque. Pour Segal et al. [3], le traitement préemptif a pour but de traiter précocement tout patient suspect d'une infection fongique invasive à partir de marqueurs biologiques ou d'examens radiologiques (ou les deux), dans une population particulièrement à risque de développer une telle infection mais sans signe clinique (par exemple, une élévation d'un taux d'antigène aspergillaire chez un patient neutropénique). Cette définition a été proposée plus particulièrement pour les patients neutropéniques.

Enfin, le traitement probabiliste s'adresse à une population chez laquelle des signes d'infection existent et où l'on suspecte fortement une infection fongique, les principaux diagnostics bactériens ayant été éliminés.

La définition des infections fongiques systémiques est également source de confusion. La candidémie, en dehors du prélèvement de l'hémoculture sur cathéter, est la seule situation d'infection universellement reconnue. Malheureusement, de nombreuses études entrent dans leurs critères d'infections fongiques la pneumopathie à *Candida* [4], dont l'exceptionnelle présence chez le patient de réanimation a été montrée dans plusieurs études [5,6], les infections urinaires sur sonde [7], les prélèvements de drains abdomi-

naux [8]... Le problème est plus complexe dans les infections intra-abdominales. Dans cette situation, il existe une relation entre un examen direct positif ou la quantification de l'inoculum en culture et l'infection, qu'elle soit communautaire ou postopératoire, à partir du moment où il existe une défaillance d'organe [9,10]. Enfin, les candidoses hépatospléniques restent exceptionnelles chez les patients non immunodéprimés.

La diversité des définitions utilisées dans la littérature et des critères de jugement différents rendent difficile la comparaison des études.

Groupes à risque d'infection fongique en réanimation

La colonisation

La colonisation préalable à *Candida* des patients avant la phase d'infection est un élément essentiel dans la physiopathologie des candidoses systémiques [2]. Dans la majorité des études, un seul site positif est considéré comme une colonisation, ce qui peut aboutir dans une population générale de chirurgie à des chiffres allant jusqu'à 89 % de patients colonisés à l'admission [7]. Une tentative de définition plus stricte a été proposée par l'équipe de Pittet et al. en étudiant les patients de réanimation chirurgicale qui avaient au moins trois sites colonisés [11]. Ces auteurs ont développé un index de colonisation (IC) qui correspond au rapport du nombre de sites positifs sur le nombre de sites prélevés, et a posteriori un index de colonisation corrigé qui correspond au nombre de sites positifs avec une culture à trois croix sur le nombre de sites positifs [11]. Clairement, la colonisation seule ne suffit pas puisqu'avec plus de trois sites colonisés, la sensibilité pour développer une candidose systémique est de 45 %, la spécificité de 72 % [11]. L'index de colonisation est nettement meilleur, mais malheureusement, il n'était pas indépendamment associé à la survenue d'une infection fongique systémique dans cette petite série de 29 patients [11]. Seule une analyse post-hoc utilisant l'index de colonisation corrigé (non réalisable en routine) retrouve cet élément indépendamment associé à la survenue d'une candidose systémique [11]. Par ailleurs, cet élément n'a jamais été validé en prospectif sur une grande série de patients. L'index de colonisation a été étudié par d'autres équipes. Chez 131 patients dépistés après une chirurgie cardiaque, 15 % des patients étaient fortement colonisés avec un IC moyen supérieur à 1 [12] ; mais aucun de ces patients n'a développé de candidose systémique. Un travail français dans une unité de réanimation de chirurgie digestive lourde a évalué la faisabilité de l'index de colonisation en routine [13]. Dans plus de 40 % des cas, le protocole de prélèvement hebdomadaire n'a pas été respecté. L'incidence des infections à levures systémique n'a pas été évaluée dans ce travail [13]. Dans un travail prospectif, randomisé contre placebo en réanimation (204 patients), il a été montré une augmentation significative de l'index de colonisation en fonction de la durée de séjour en réanimation [4], en sachant que les patients recevaient tous une décontamination digestive antibactérienne et étaient colonisés à plus de 45 % à l'admission. Le groupe avec un index

de colonisation qui s'élevait ne déclarait pas significativement plus d'infections à levures sévères que le groupe sous prophylaxie (8,9 vs 4 %, NS) [4]. Par ailleurs, une étude multicentrique pendant deux ans incluant 4276 patients de réanimation chirurgicale a retrouvé 30 % de colonisation rectale et 15 % de colonisation urinaire [1]. Dans cette étude, seulement un peu plus de 2 % des patients colonisés développaient une candidémie [1]. Il n'existait donc pas de relation entre colonisation et infection ultérieure à *Candida*. Une seconde étude multicentrique espagnole en réanimation a retrouvé un taux de colonisation de 15,9 %, avec un taux d'infection de 7,7 %, qui tombe à 3,7 % quand on ne prend en compte que les candidémies [14]. De plus, la colonisation préalable n'était pas indépendamment associée à la survenue d'une infection fongique en réanimation [14]. Dans une cohorte rétrospective de 459 patients polytraumatisés, près de 33 % des patients étaient colonisés au niveau d'au moins un site [15]. Seulement 1,7 % des patients ont développé une candidose systémique. Par ailleurs, dans l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de candidose systémique, la colonisation préalable ne sortait pas [15]. En pratique, il existe vraisemblablement une relation entre colonisation et infection à *Candida* en réanimation chez le patient non neutropénique, mais les données ne sont pas univoques. Pour évaluer l'intérêt d'un traitement préventif, la colonisation à *Candida* doit être intégrée dans un faisceau d'arguments comprenant les autres facteurs de risque de candidose systémique.

Autres facteurs de risques

Dans une revue de la littérature particulièrement exhaustive, Eggimann et al. ont fait la synthèse de tous les facteurs de risque de développer une candidose systémique [2]. Certains facteurs ont un poids plus important que d'autres. La synthèse des différents facteurs de risque est résumée dans le Tableau 1. Globalement, tout patient hospitalisé en réanimation est à risque de développer une candidose systémique. Un travail très intéressant a été publié récemment par une équipe espagnole pour affiner la popu-

lation à risque [16]. Les auteurs ont créé un score prédictif de candidose systémique en réanimation nommé « Candida score » à partir d'une cohorte multicentrique de 1699 patients. La colonisation était le plus petit dénominateur commun pour entrer dans l'étude, qu'elle soit unique ou multiple et concernait 883 patients dont 97 ont développé une infection prouvée. Quatre facteurs étaient indépendamment associés à la survenue d'une infection fongique systémique : la chirurgie à l'admission avec un OR égal à 2,7 (intervalle de confiance à 95 % 1,4-5,1), la nutrition parentérale totale OR égal à 2,5 (IC95 %, 1,2-5,3), le sepsis sévère OR égal à 7,7 (IC95 %, 4,1-14,2) et la colonisation multiple OR égal à 3,1 (IC 95 %, 1,4-6,4) [16]. Un score était calculé en fonction des coefficients de la régression logistique attribuant 2 points pour le sepsis sévère et 1 point pour les trois autres facteurs de risque, soit un total de cinq au maximum. Quand le score était supérieur à 2,5, la sensibilité pour développer une infection était de 81,4 % et le taux de faux positif de 25,9 %. L'aire sous la courbe de la courbe ROC était de 0,847 avec un IC 95 % (0,8-0,894) [16]. Mais cette étude n'a pas reçu de validation sur une autre cohorte de patients inclus prospectivement pour vérifier si le score est robuste. Si ce score est validé, il permettrait de cibler une population qui pourrait bénéficier d'un traitement préemptif. Il permet de faire la synthèse entre l'utilisation de la colonisation seule et l'association à d'autres facteurs de risque. Un autre élément intéressant à prendre en compte est la possible modification dans un séjour des facteurs de risque de candidose systémique comme cela a été bien montré en réanimation chirurgicale [17]. Dans une analyse prospective des facteurs de risques d'infection fongique chez 301 patients, une équipe américaine a montré que le nombre de facteurs de risque de candidose n'était pas le même en fonction de la durée de séjour [17]. Les facteurs de risque à l'admission sont totalement différents de ceux retrouvés à j8 d'hospitalisation, en dehors de la présence d'un cathéter veineux central.

Traitements

Douze études randomisées ont comparé un groupe placebo à un groupe recevant un traitement antifongique préventif (kétoconazole ou fluconazole), rassemblées dans une méta-analyse récente [18]. Les études incluses dans cette méta-analyse sont très hétérogènes allant de la prophylaxie pure (tous les patients chirurgicaux) [7], à la mise en route d'un traitement par azolés dans le but de modulation de l'inflammation [19,20]. Les 12 études sont détaillées dans le Tableau 2. Par ailleurs, les définitions d'infection fongique sont différentes d'une étude à l'autre. Enfin les doses, le traitement et la durée d'exposition ne sont pas identiques. Il est possible de reclasser les différentes études en prophylaxie [7,8,21-24], en préemptif [4,25,26] et dans une toute autre indication pour un effet anti-inflammatoire [19,20,27]. Mais il n'existe aucune stratification de ce type dans la méta-analyse et ce biais la rend largement critiquable [18]. Quand il existe une stratification en fonction du type de traitement, les résultats globaux de la méta-analyse ne changent pas, mais l'interprétation peut en être différente. En ce qui concerne la mortalité, il n'existe aucune différence dans les trois sous-groupes

Tableau 1 Principaux facteurs de risques indépendamment associés à la survenue d'une candidose systémique [2]

Facteurs de risque	Nombre d'études positives en analyse multivariée
Majeurs	
Antibiothérapie antérieure	5
Accès vasculaire central	6
Neutropénie	4
Patient chirurgical	3
Insuffisance rénale aiguë	3
Mineurs	
Gravité de la maladie	4
Âge	2
Nutrition parentérale totale	2
Diarrhée	1
Sondage urinaire	1
Ventilation mécanique	1
Anti-H2	1
Durée de séjour longue	1

Tableau 2 Principales études publiées à propos du traitement préventif des candidoses systémiques chez le patient non immunodéprimé

Auteurs	Références	Population	Patients	Colonisation	Nombre	Traitement	Dose (mg)	Durée	Type
Ables	[26]	Réachirurgicale	1 FdR : KTVc, NPT, VM > 24 heures, ATB large	24 %	119	Fluconazole	400	NR	Préemptif
ARDS Network	[19]	Acute lung injury	Pas de FdR	NR	234	Kétoconazole	400	48 h post-VM	Anti-inflammatoire
Eggigmann	[8]	Réachirurgicale	Chirurgie abdominale	40 %	49	Fluconazole	400	16 jours	Prophylaxie
Garbino	[4]	Réanimation	DDS, VM > 48 heures	48 %	220	Fluconazole	100	Sevrage VM	Préemptif
He	[24]	Réachirurgicale	Pancréatite aiguë	NR	75	Fluconazole	100	NR	Prophylaxie
Jacobs	[20]	Réanimation	Choc septique	6 %	71	Fluconazole	200	Durée choc	Anti-inflammatoire
Parizkova	[22]	Réanimation	VM > 48 heures, ATB > 24 heures	NR	38	Fluconazole	100	Durée réanimation	Prophylaxie
Pelz	[7]	Réachirurgicale	Réanimation ≥ 3 jours	75 %	260	Fluconazole	400	Durée réanimation	Prophylaxie
Sandven	[23]	Chirurgie	Péritonites	NR	109	Fluconazole	400	1 dose	Prophylaxie
Savino	[21]	Réachirurgicale	Réanimation ≥ 2 jours	NR	292	Kétoconazole	200	Durée réanimation	Prophylaxie
Slotman	[25]	Réachirurgicale	3 FdR sur 14	20 %	74	Kétoconazole	200	Durée réanimation	Préemptif
Yu	[27]	Réanimation	Sepsis	NR	56	Kétoconazole	200	Durée réanimation	Anti-inflammatoire

FdR : facteur de risque, KTVc : cathéter veineux central, NPT : nutrition parentérale totale, VM : ventilation mécanique, ATB : antibiothérapie, NR : non renseigné, DDS : décontamination digestive sélective.

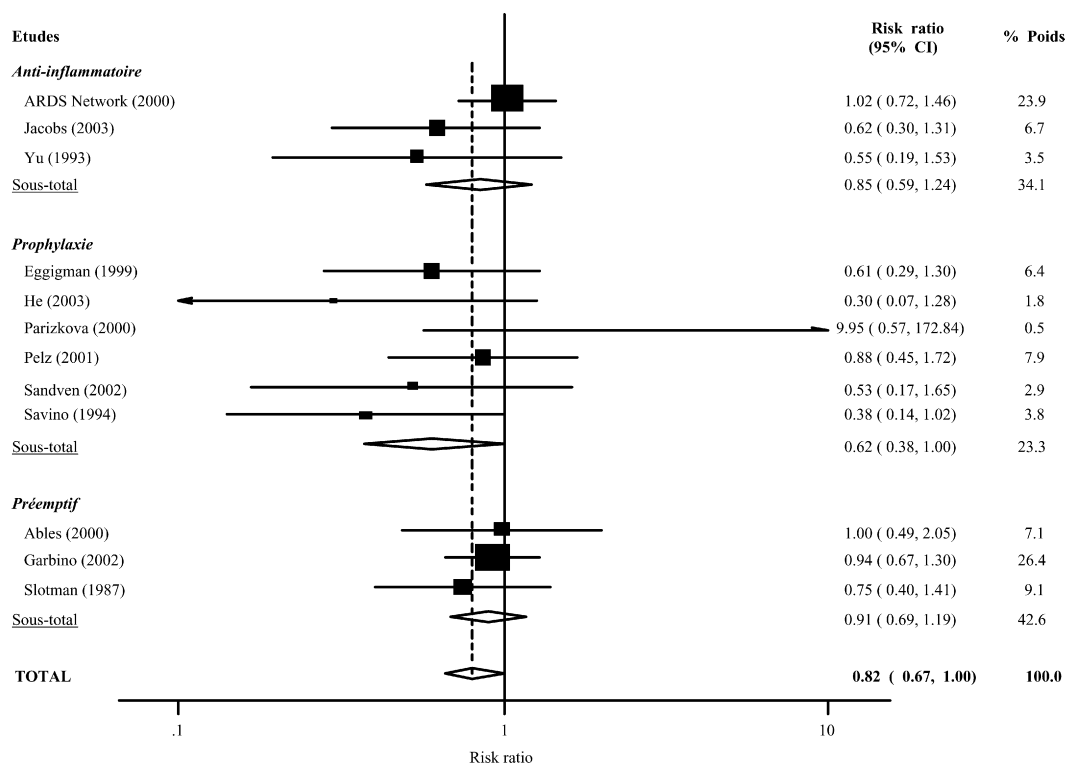


Figure 1 Méta-analyse comparant un groupe traitement antifongique versus placebo sur la mortalité en fonction d’une stratification comportant le traitement à visée anti-inflammatoire, le traitement prophylactique et le traitement préemptif. Test d’hétérogénéité non significatif ($p = 0,285$) avec un score I^2 à 8,2 %. Test global $z = 1,97$ avec $p = 0,05$.

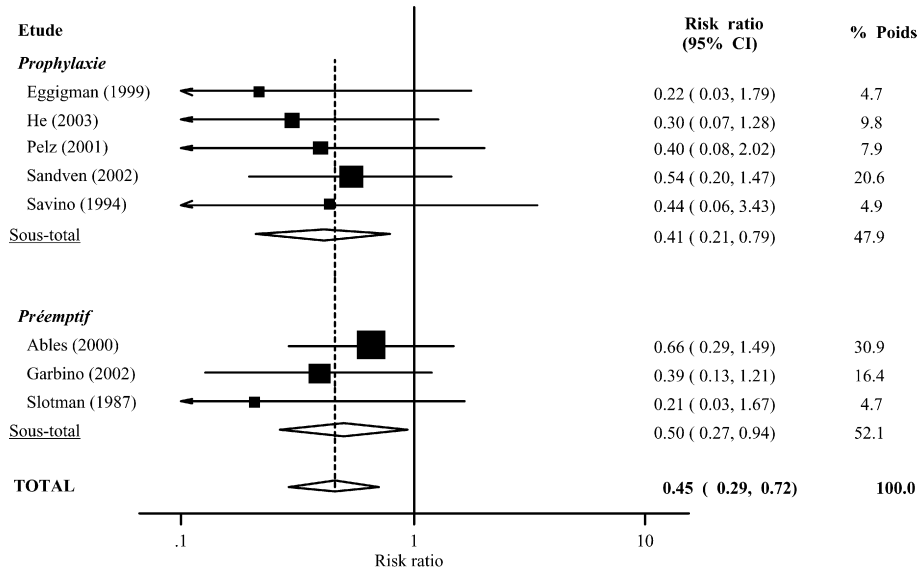


Figure 2 Méta-analyse comparant un groupe traitement antifongique versus placebo sur la survenue de candidose systémique en fonction d'une stratification comportant le traitement prophylactique et le traitement préemptif. Test d'hétérogénéité non significatif ($p = 0,654$) avec un score I^2 à 0 %. Test global $z = 3,39$ avec $p = 0,001$.

Tableau 3 Principaux résultats de l'étude de Piarroux et al. comparant une cohorte rétrospective sans traitement et une cohorte prospective avec un traitement préemptif par fluconazole pendant 15 jours [28]

Paramètres	Cohorte rétrospective (n = 455)	Cohorte prospective (n = 478)	p
Âge	51 ± 20	52 ± 19	0,33
SAPS II	39 ± 15	43 ± 16	< 0,001
Mortalité	76 (16,7 %)	73 (15,3 %)	0,55
Candidose	32 (7 %)	18 (3,8 %)	0,03
Admission	22 (4,8 %)	18 (3,8 %)	0,42
Acquise	10 (2,2 %)	0 (0 %)	< 0,001

(Fig. 1). En revanche, en ce qui concerne la survenue d'infections à *Candida*, il est retrouvé une différence significative en faveur de l'instauration d'un traitement qu'il soit préventif ou préemptif (Fig. 2). Quoi qu'il en soit, il est très critiquable de n'inclure que trois études dans une méta-analyse car une quatrième peut totalement changer les résultats. Par ailleurs, compte tenu de la gravité des candidoses systémiques en réanimation, il paraît très étonnant qu'il existe une diminution des infections systémiques sans aucune modification de mortalité. Le problème tient souvent à l'utilisation de mauvaises définitions de la candidose systémique dans les principales études publiées. Enfin, il est intéressant de noter qu'aucune étude prise séparément ne montre de différence de mortalité ou d'incidence de candidose systémique.

Une autre approche a été effectuée par une équipe de réanimation chirurgicale concernant le traitement préemptif [28]. Les auteurs ont réalisé une étude avant-après en comparant l'incidence des infections fongiques systémiques après la mise en route d'un traitement préemptif par du fluconazole pendant 15 jours chez des patients qui présentaient un index de colonisation corrigé supérieur ou égal à 0,4 associé à une durée de ventilation mécanique supé-

rieure à 48 heures. Il n'y avait pas d'autre facteur de risque nécessaire. Les principaux résultats sont exposés dans le Tableau 3. Il semble exister une diminution des candidoses systémiques après la mise en route du traitement préemptif. Les biais majeurs de cette étude sont l'absence de randomisation qui fait que les groupes ne sont pas comparables (pour la gravité par exemple) et son caractère monocentrique.

Conclusion

Il semble exister une diminution des infections à *Candida* systémiques lorsque l'on met en route un traitement préemptif chez des patients colonisés particulièrement à risque, mais sans impact sur la mortalité. Cependant, aucune étude bien conduite ne permet de répondre à la question et les méta-analyses n'ont inclus des études négatives qu'en très faible nombre. Il est nécessaire d'une part de développer des outils intégrant les facteurs de risque de candidose systémique et la colonisation, comme le « Candida score » par exemple [16] et d'autre part de mettre en place des études prospectives, randomisées, en aveugle comparant un placebo et un traitement préemptif, ayant comme objectif principal la diminution de mortalité et comme objectif secondaire la diminution du taux de candidoses systémiques. En attendant, il ne peut pas être recommandé, en routine, la mise en place d'un traitement antifongique préemptif en réanimation compte tenu de l'absence d'effet prouvé. De plus les données concernant l'impact écologique d'une telle attitude sont largement insuffisantes.

Références

[1] Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infec-

- tions in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
- [2] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
- [3] Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-9.
- [4] Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002;28:1708-17.
- [5] el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.
- [6] Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in non-neutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.
- [7] Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-8.
- [8] Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
- [9] Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989;ii:1437-40.
- [10] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137:1341-6 (discussion 1347).
- [11] Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
- [12] Yazdanparast K, Auger P, Marchand R, Carrier M, Cartier R. Predictive value of *Candida* colonization index in 131 patients undergoing two different cardiovascular surgical procedures. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001;42:339-43.
- [13] Dubau B, Triboulet C, Winnock S. Use of the colonization index. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:418-20.
- [14] Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olaechea P, Cerda E, Bermejo B. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1,562 patients. *Med Clin (Barc)* 2003;121:161-6.
- [15] Borzotta AP, Beardsley K. *Candida* infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. *Arch Surg* 1999;134:657-64 (discussion 664-655).
- [16] Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system "Candida score" for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-7.
- [17] McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001;136:1401-8 (discussion 1409).
- [18] Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628-38.
- [19] Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000;283:1995-2002.
- [20] Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF. Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 2003;31:1938-46.
- [21] Savino JA, Agarwal N, Wry P, Policastro A, Cerabona T, Austria L. Routine prophylactic antifungal agents (clotrimazole, ketoconazole, and nystatin) in nontransplant/nonburned critically ill surgical and trauma patients. *J Trauma* 1994;36:20-5 (discussion 25-26).
- [22] Parizkova S, Cerny V, Dostal P, Truhlar A. The effect of prophylactic fluconazole administration on fungal infection in critically ill patients. *Anesth Neodk Pece* 2000;11:271-5.
- [23] Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002;30:541-7.
- [24] He YM, Lv XS, Ai ZL, Liu ZS, Qian Q, Sun Q, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: a prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2619-21.
- [25] Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1987;122:147-51.
- [26] Ables A, Blumer N, Valainis G, Godenick M, Kajdasz S, Palesh Y. Fluconazole prophylaxis of severe *Candida* infection in trauma and post-surgical patients. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Infect Dis Clin Pract* 2000;9:169-75.
- [27] Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1635-42.
- [28] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32:2443-9.