

INFEZIONI BATTERICHE E MICOTICHE NEL PAZIENTE TRAPIANTATO RENALE

Massimo Crapis, Matteo Bassetti

Clinica di Malattie Infettive Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Udine

Bacterial and fungal infections in kidney transplant recipients

Despite advances in the scientific knowledge related to organ transplantation, kidney transplant recipients remain patients who must take immunosuppressive therapy for the rest of their lives to prevent graft rejection. This situation, coupled with the possible need for medical care, whether invasive or noninvasive, and higher hospitalization rates than in the general population, puts the patient with a transplanted kidney at risk of developing infectious diseases. An important threat are bacterial infections of the urinary tract at different levels of severity (from asymptomatic bacteriuria to urinary septicemia), which in recent years have included infections by multidrug-resistant bacteria. Careful attention must be paid therefore to the overall management of kidney transplant recipients with infections and to the "ecological" use of antibiotic therapy, which aims at preventing antibiotic resistance according to the recent concept of antibiotic stewardship.

Among the fungal infections candida infections require special consideration. As with bacterial infections, there may be different degrees of severity ranging from candiduria (where some see no indication for treatment) to pyelonephritis and candidemia, conditions that may lead to vascular complications and the possible rupture of blood vessels.

The key to success in the fight against infections after kidney transplant lies in the multidisciplinary approach to their management, with the involvement of the nephrologist, transplant surgeon, infectiologist, clinical microbiologist and clinical pharmacologist.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Antibiotic stewardship, Asymptomatic Bacteriuria, Candiduria, Infections, Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Antibiotic stewardship, Batteriuria asintomatica, Candiduria, Infezioni, Trapianto di rene

Indirizzo degli Autori:

Dr. Massimo Crapis
Piazza G. Garibaldi 11
33010 Tavagnacco (UD)
e-mail: crapis.massimo@aoud.sanita.fvg.it

INTRODUZIONE

Le infezioni rappresentano tuttora la complicanza più frequente e temibile del paziente sottoposto a trapianto di rene. Esse rappresentano ancora un'importante causa di ridotta sopravvivenza dell'organo trapiantato o, addirittura, del paziente (1).

Nonostante i progressi della medicina, in generale, e delle terapie immunosoppressive a disposizione, le infezioni continuano a impegnare le *equipe* mediche che gestiscono il paziente con trapianto di rene. Del resto, la terapia immunosoppressiva, da un lato necessaria per garantire la sopravvivenza dell'organo al riparo dal rigetto, al contempo provoca un'importante azione esoge-

na nei confronti del sistema immunitario che determina l'esposizione del paziente a numerosi agenti patogeni classici ma anche a patogeni meno frequenti, cosiddetti opportunisti. Celebre, seppur datato, il lavoro di Fishman e Rubin che suddivide il rischio di presentare un'infezione in relazione al periodo dall'avvenuto trapianto di organo solido (2). Inoltre, Marcèn, in una completa *review*, evidenzia come le infezioni rappresentino ancora la complicanza più importante della terapia immunosoppressiva nel trapianto di rene rispetto alle patologie cardiovascolari o neoplastiche, nonostante i progressi farmacologici in tema di immunosoppressori (3).

Tra le complicanze infettive principali vanno ricordate essenzialmente quelle batteriche e quelle fungine.

INFEZIONI BATTERICHE

Le pratiche e le procedure assistenziali a cui un paziente trapiantato di rene viene sottoposto determinano un rischio di sviluppo di diverse complicanze infettive. In particolare, vanno menzionate le infezioni chirurgiche, come infezione della ferita chirurgica, polmoniti nosocomiali, batteriemie, soprattutto CVC-correlate (considerando anche l'eventuale lenta ripresa di funzione del *graft* che può determinare il ricorso all'emodialisi temporanea), diarrea e/o coliti da *Clostridium difficile*. Da non sottovalutare poi il rischio di sviluppo di infezione delle vie respiratorie da *Legionella pneumophila* e da *Streptococcus pneumoniae*, soprattutto in relazione con l'assunzione di terapia immunosoppressiva. A tal proposito si sottolinea l'importanza di ricorrere alla vaccinazione anti-pneumococcica già nel periodo di preparazione al trapianto o, comunque, nell'immediato post-trapianto, se non eseguita prima.

Tuttavia, oltre alle sopraccitate complicanze infettive, tra le infezioni batteriche sono le infezioni delle vie urinarie (IVU), nelle loro diverse espressioni di gravità, dalla batteriuria asintomatica all'urosepsi, a essere le infezioni che si verificano con la più elevata frequenza, nel 30-40% circa dei riceventi trapianto renale nel corso dei primi quattro mesi dal trapianto, rappresentando all'incirca il 40-50% delle complicanze infettive del trapianto renale (4).

In tale ambito vanno considerati alcuni fattori di rischio che rendono ragione dell'elevata incidenza di questo tipo di infezioni, in particolare l'immunosoppressione, la presenza di *stent* ureterali, potenzialmente sede di infezioni persistenti che si risolveranno solo dopo la rimozione degli stessi, o la presenza, in particolare nei primi giorni del trapianto, di catetere vescicale uretrale, anomalie anatomiche del rene trapiantato (reflusso vescico-ureterale, calcoli, stenosi ureterali), prolungato periodo di emodialisi pre-trapianto, vescica neurogena (in particolare in pazienti diabetici) e rigetto (5-7). Tra i fattori che si è visto essere meno favorevoli le infezioni va annoverato senza dubbio il trapianto da donatore vivente, molto probabilmente grazie al fatto che, in tali casi, vi è un ridotto tempo di ischemia fredda dell'organo e, quindi, si hanno un minor danno da riperfusion e una minore perdita di funzione dell'organo (8).

Molta attenzione andrà posta pertanto nella gestione complessiva del paziente, senza focalizzarsi solo sull'aspetto della terapia antimicrobica che rappresenta solamente una tessera all'interno di un complesso mosaico che, una volta completato, determina quell'opera d'arte medica che può essere considerata un trapianto di organo solido andato a buon fine.

In quest'ottica, pertanto, vi dovrà essere un attento risparmio in senso "ecologico" delle molecole anti-

biotiche da utilizzare nei confronti delle eventuali infezioni che si verificano, al fine di ridurre il potenziale di selezione di resistenze per il paziente stesso ma anche per l'ecosistema all'interno del quale il paziente risulta inserito.

Dal punto di vista eziologico le IVU nel paziente trapiantato sono sostenute per almeno il 70% da batteri Gram-negativi ed *Escherichia coli* rappresenta il più comune patogeno isolato (9). Oltre a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS) ed *Enterobacter cloacae* sono gli altri più comuni isolati nelle prime 3-5 settimane post-trapianto, mentre *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Klebsiella pneumoniae* sono gli altri più comuni isolati dopo le 6 settimane post-trapianto (4).

Negli ultimi anni, il problema emergente in termini di infezioni delle vie urinarie è sicuramente costituito dalla comparsa e dalla diffusione di ceppi batterici resistenti alle terapie antibiotiche usuali, in particolare le enterobatteriacee produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) o di carbapenemasi, *Pseudomonas aeruginosa* carbapenemasi-produttori e/o MDR, *Acinetobacter baumannii* MDR, Stafilococchi meticillino-R ed enterococchi vancomicina-R. Ciò ha comportato una drastica riduzione di efficacia dei principali antibiotici di comune utilizzo con necessità di ricorrere a farmaci preziosi dal punto di vista ecologico (carbapenemi) o riscoprendo farmaci "abbandonati" in quanto gravati da importanti effetti collaterali (p. es., colimicina).

Risulta importante rimarcare che l'emergenza di resistenza batterica si correla in maniera stringente con l'utilizzo di antibiotici, in particolare se male impiegati dal punto di vista posologico e/o farmacocinetico con elevato rischio di sottoposizione da parte dei patogeni microbici alle molecole antibiotiche. A titolo di esempio si segnalano i dati di letteratura riportati da Rodriguez-Bano et al. (10) e da Graffunder et al. (11) che pongono in correlazione lo sviluppo di patogeni ESBL con una recente esposizione a fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione, aminoglicosidi e cotrimossazolo.

Le considerazioni sopra riportate rendono ragione della necessità sempre più stringente che i centri ospedalieri che gestiscono i trapianti di rene sviluppino programmi di *antibiotic stewardship* (12, 13) o che, almeno all'interno dell'*équipe* multidisciplinare che gestisce i pazienti trapiantati, sia previsto un costruttivo confronto con figure mediche di riferimento esperte in terapia antibiotica (14). Tale istanza viene ravvisata alla luce della necessità di ridurre l'utilizzo complessivo delle terapie antibiotiche. Inoltre, nella valutazione di avviare una terapia antibiotica, non bisognerà considerare solamente il parametro efficacia ma va associata alla finalità dell'efficacia quella della sostenibilità in termini di ecosistema, ricorrendo, se necessario,

alla riscoperta di molecole ritenute ormai abbandonate (p. es., nitrofurantoina e fosfomicina sale di trometamolo) (15), comunque cercando di limitare l'utilizzo di molecole a più elevato impatto "ambientale" come i carbapenemi.

Inoltre, per quanto possa sembrare banale e scontato, è proprio la definizione delle situazioni in cui sia indicato avviare il trattamento antibiotico che deve essere stabilita in termini accurati. Per esempio, il trapianto renale non rientra tra i criteri che determinano il trattamento della batteriuria asintomatica (16) e anche recenti lavori evidenziano come il trattamento di tali evenienze o, ancora meno, l'utilizzo di schemi di profilassi prolungata delle infezioni delle vie urinarie non determinano differenze statisticamente significative sull'*outcome* dell'organo trapiantato (17).

Complessivamente, si può affermare che il trattamento delle infezioni batteriche nel paziente trapiantato di rene non sempre prevede l'impiego di terapia antibiotica o che comunque la terapia antibiotica rappresenta una delle armi da utilizzare ma in associazione a provvedimenti di più ampio respiro (isolamento da contatto di pazienti portatori di patogeni multiresistenti, corretta gestione dei *device* intravascolari o intraurinari, varietà nell'utilizzo della terapia antibiotica, ecc.), in linea con una corretta applicazione dei principi di *antibiotic stewardship* (14, 18).

Controversa è l'eventuale e possibile relazione tra infezione delle vie urinarie genericamente intese e sopravvivenza del *graft*. Alcuni lavori riportano una correlazione tra infezioni urinarie ricorrenti e perdita del *graft* (19, 20), altri invece smentiscono tale correlazione per le infezioni non complicate delle vie urinarie (4) e altri ancora limitano tale correlazione alle sole pielonefriti acute (21, 22). Un vasto lavoro retrospettivo (28942 pazienti) condotto da Abbott et al. confermerebbe che le infezioni delle vie urinarie costituiscono un fattore indipendente associato a morte e a perdita del *graft* (23).

INFEZIONI FUNGINE

Un paziente trapiantato di rene non va solamente considerato a rischio di sviluppo di infezioni batteriche; infatti la terapia immunosoppressiva cronica agisce anche come fattore favorente per lo sviluppo di infezioni fungine. Il già citato lavoro di Fishman e Rubin (2) evidenzia come *Aspergillus* e *Pneumocystis* possano incidere soprattutto dopo almeno un mese dal trapianto di organo solido. Tuttavia, il vero patogeno fungino temibile, nello specifico, per il paziente trapiantato di rene è rappresentato da *Candida spp* sia in relazione al possibile sviluppo di candidemia ma anche in relazione alla candiduria e, di conseguenza,

al rischio di cistiti e pielonefriti fino alle infezioni a livello delle anastomosi vascolari del *graft*. A proposito di quest'ultima evenienza va rimarcato che essa rappresenta una delle più gravi complicanze del trapianto di rene, potendo rappresentare un importante fattore di rischio per la rottura di arterie renali (24, 25). Il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle infezioni delle vie urinarie da *Candida* è rappresentato dalla presenza di catetere vescicale (26). La maggior parte delle infezioni da *Candida* nel paziente trapiantato di rene risultano ancora correlate per la maggior parte al genere *albicans* nonostante il mutamento dell'epidemiologia correlata all'incremento dell'utilizzo di triazoli (in particolare fluconazolo). Abbott et al., analizzano i dati dell'*US Renal Data System*, evidenziano che la maggioranza delle infezioni fungine si verifica nei primi sei mesi post-trapianto (66%) e, secondo un'analisi di regressione logistica, hanno trovato una correlazione tra lo sviluppo di infezione delle vie urinarie da *Candida* nel paziente trapiantato e durata dell'emodialisi pre-trapianto, diabete mellito, terapia con tacrolimus e rigetto (28). In questo lavoro il rischio di mortalità nei pazienti che sviluppavano infezione fungina era del 2.88%.

Diversi lavori evidenziano una variabile incidenza di candiduria (dall'1.3% al 10%) (29, 30). In particolare, però, il lavoro di Safdar et al., oltre a identificare una percentuale di sviluppo di candiduria intorno al 2.5%, pone l'accento su una correlazione importante tra sviluppo di candiduria e ridotta sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a trapianto renale (31).

Non vi è chiarezza in merito all'indicazione o meno di un trattamento della candiduria asintomatica. Al momento, infatti, i dati di letteratura non sono concordi sulla necessità o meno di trattamento della candiduria asintomatica. In particolare Safdar et al., nonostante, come abbiamo sopra riportato, evidenzino un'elevata correlazione tra candiduria e mortalità, evidenziano anche che il trattamento dei pazienti trapiantati di rene con candiduria asintomatica non ha determinato un miglioramento nell'*outcome* di questi pazienti (31). Anche Delgado et al. giungono sostanzialmente alle stesse conclusioni sconsigliando il trattamento per la semplice candiduria asintomatica (32). Infine, Revankar et al., in un'osservazione retrospettiva di 188 pazienti che avevano sviluppato candiduria, dopo un *follow-up* di 48 mesi hanno concluso che i benefici del trattamento della candiduria asintomatica non sono stati statisticamente significativi.

In realtà, neppure le recenti Linee Guida sul trattamento delle infezioni da *Candida* redatte da un *pool* di esperti per conto dell'ESCMID prendono una posizione netta anche se, di fatto, consigliano l'opzione del non trattamento (33). Dalla lettura di queste linee guida emerge infatti che pur avendo il maggiore li-

vello di raccomandazione il non trattamento della candiduria asintomatica (A III) e la sola rimozione del catetere vescicale (B I) (34), vengono comunque citate delle opzioni di trattamento, in particolare fluconazolo per via sistemica (C I) e Amphotericina B liposomiale mediante irrigazioni vescicale (C II) (35).

Interessante citare a questo proposito l'algoritmo gestionale, che personalmente condividiamo, proposto da Bukhari in merito all'isolamento di *Candida* nelle urine che, di per sé, non rappresenta un'indicazione all'avvio del trattamento ma è un elemento che andrà interpretato alla luce di molti altri fattori, *in primis* la presenza anche di piuria e la presenza di fattori che pongano il paziente in una condizione di elevato rischio per lo sviluppo di infezioni invasive da *Candida* e, ovviamente, il trapianto renale rappresenta uno di questi (36).

Per quanto riguarda le altre possibili infezioni da *Candida*, invece, le Linee Guida ESCMID sono concordi nel proporre le scelte di primo livello. Così, per le candidemie, identificano il ruolo preminente delle echinocandine (A I) rispetto alle altre molecole. Nel caso di pielonefriti da *Candida* la raccomandazione più forte è rappresentata dal fluconazolo, associato o meno alla flucitosina (A III). Stesso livello di raccomandazione (A III) per fluconazolo in monoterapia nel caso di cistiti da *Candida*.

CONCLUSIONI

In sintesi possiamo concludere affermando che l'aspetto riguardante le patologie infettive svolge ancora un ruolo di prima importanza nel *follow-up* successivo al trapianto di rene, in particolare per quel che riguarda le infezioni batteriche delle vie urinarie, potenzialmente correlate a patogeni multi resistenti, e le infezioni fungine, anche in questo caso localizzate soprattutto a livello urinario.

Al di là del trattamento del singolo caso, ciò che appare vincente nella gestione complessiva di tali complicanze è una stretta sinergia tra le diverse figure professionali che gestiscono i pazienti trapiantati di rene nell'intento di identificare una vera e propria strategia diagnostico-terapeutica.

In particolare, in quest'ottica, di cruciale importanza risulta l'interazione clinica tra Nefrologo, Chirurgo trapiantista, Infettivologo, Microbiologo clinico e Farmacologo clinico, al fine di garantire il miglior risultato clinico per il paziente.

RIASSUNTO

I pazienti sottoposti a trapianto di rene, nonostante l'incremento delle conoscenze scientifiche, restano dei pazienti che dovranno assumere terapia immunosoppressiva allo scopo di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato per tutta la vita. Tale situazione, associata alla possibile necessità di ricorrere a cure mediche, invasive o meno, e a ricoveri ospedalieri più spesso rispetto alla popolazione generale, pone il paziente trapiantato di rene tuttora a rischio di sviluppare patologie infettive. Tra queste, sicuramente, le infezioni batteriche delle vie urinarie, nei loro diversi livelli di gravità (dalla batteriuria asintomatica all'urosepsi), che, negli ultimi anni, annoverano tra i patogeni responsabili batteri resistenti alle terapie antibiotiche. molta attenzione andrà posta, pertanto, alla gestione complessiva del paziente nell'ottica di un risparmio in senso "ecologico" delle molecole antibiotiche da utilizzare, al fine di non favorire la selezione in linea con i recenti concetti di antibiotic stewardship.

Tra le infezioni fungine vanno soprattutto considerate le infezioni da Candida. Anche in questo caso con diversi gradi di gravità, andando dalla candiduria, in merito alla quale non vi sono ancora certezze sull'indicazione al trattamento o meno, fino alla candidemia, passando per le pielonefriti, evenienza in grado di determinare complicanze vascolari con possibilità di determinare rottura dei vasi sanguigni.

La chiave del successo alla lotta alle infezioni del trapianto di rene risiede, in realtà, in una oculata gestione multidisciplinare delle problematiche con coinvolgimento di Nefrologo, Chirurgo trapiantista, Infettivologo, Microbiologo clinico e Farmacologo clinico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Avery RD. Infectious Disease Following Kidney Transplant: Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (4): 755-71.
2. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338 (24): 1741-51.
3. Marcèn R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009; 69 (16): 2227-43.
4. Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (Suppl. 2): S58-65.
5. Lyerova L, Lacha J, Skibova J, Teplan V, Vitko S, Schuck O. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Am J Transplant* 2001; 6 (2): 19-20.
6. Wilson C, Bhatti A, Rix D, Manas D. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004925.
7. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005; 19: 230-5.
8. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401-9.
9. Rice JC, Peng T, Kuo YF, et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant* 2006; 6: 2375-83.
10. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (3): 1089-94.
11. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (1): 139-45.
12. Slekovec C, Leroy J, Vernaz-Hegi N, et al. Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. *Int J Clin Pharm* 2012; 34 (2): 325-9.
13. File TM Jr, Solomkin JS, Cosgrove SE. Strategies for improving antimicrobial use and the role of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (Suppl. 1): S15-22.
14. Gyssens IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 (Suppl): 11-20.
15. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (24): 415-23.
16. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (5): 643-54. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2005; 40 (10): 1556.
17. Muñoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 1): S53-7.
18. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25 (1): 245-60.
19. Müller V, Becker G, Delfs M, et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998; 159 (6): 1826-9.
20. Witzke O, Schmidt C, Kohnle M, et al. Impact of febrile infections on the long-term function of kidney allografts. *J Urol* 2001; 166 (6): 2048-52.
21. Pellé G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7: 899-907.
22. Giral M, Pascuariello G, Karam G, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002; 61: 1880-6.
23. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 353-62.
24. Baccarani U, Risaliti A, Adani GL, et al. Arterial rupture as the result of fungal arteritis after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 76 (1): 266-9.
25. Laouad I, Buchler M, Noel C, et al. Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37 (6): 2834-6.
26. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-term follow-up of patients with candiduria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30 (2): 137-40.
27. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández A, et al. Nosocomial candidemia: new challenges of an emergent problem. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23 (4): 158-68.
28. Abbot KC, Hypolite I, Poropatich RK, et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transplant Infect Dis* 2001; 3 (4): 203-11.
29. Rivett AG, Perry JA, Cohen J. Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients. *Urol Res* 1986; 14 (4): 183-6.
30. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (1): 14-8.
31. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (10): 1413-21.
32. Delgado J, Calvo N, Gomis A, et al. Candiduria in renal transplant recipients: incidence, clinical repercussion, and treatment indication. *Transplant Proc* 2010; 42 (8): 2944-6.
33. Ullmann AJ. ESCMID diagnostic and management guideline for *Candida* diseases 2011. Presented at: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress of Chemotherapy. Milan, Italy, 7-10 May 2011.
34. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (1): 19-24.
35. Tuon FF, Amato VS, Penteadó Filho SR. Bladder irrigation with amphotericin B and fungal urinary tract infection--systematic review with meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2009; 13 (6): 701-6.
36. Bukhary ZA. Candiduria: a review of clinical significance and management. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (3): 350-60.