

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na nowotwory. Omówienie aktualnych wytycznych według NCCN

Piotr Kacprzyk¹ | Beata Sulik-Tyszka² | Grzegorz Władysław Basak¹

1 Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2 Zakład Mikrobiologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie

Wstęp

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG, ang. invasive fungal infections – IFI) stanowią poważne zagrożenie dla życia i zdrowia chorych na nowotwory, zwłaszcza układu krwiotwórczego i chłonnego. Jest to zjawisko tak częste, iż wpłynęło na intensywny rozwój strategii profilaktyki i leczenia zakażeń. W niniejszej pracy Autorzy zwrócili uwagę na najnowsze wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia IZG, sformułowane przez Narodową Kompleksową Sieć Nowotworową (ang. National Comprehensive Cancer Network – NCCN) Stanów Zjednoczonych Ameryki (wersja 2.2016) w ramach

IZG stanowią poważne zagrożenie dla życia i zdrowia chorych na nowotwory, a zwłaszcza na choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i chłonnego

wytycznych „Zapobieganie i leczenie zakażeń związanych z nowotworami”. Zalecenia NCCN stanowią bardzo wartościowy zbiór wskazówek opracowanych przez panel 24 ekspertów z dziedziny chorób: zakaźnych, hematologii, chorób wewnętrznych, pulmonologii, onkologii i farmakologii na podstawie wnikliwej analizy aktualnej literatury dotyczącej tematyki oraz ich osobistych opinii odnośnie aktualnych standardów leczenia. Jednocześnie autorzy rekomendacji zastrzegają, że każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie – na podstawie uważnej obserwacji pacjenta w kontek-

ście zrozumienia czynników ryzyka oraz lokalnej epidemiologii, w tym analizy profilu lekowrażliwości szczepów w badanym ośrodku. Rekomendacje NCCN opisywane są w skali kategorii dowodowości i uzgodnień (Tabela 1). Większość rekomendacji, odnośnie których kategoria nie jest podana, posiada rekomendację 2A.

Profilaktyka

Racjonalna profilaktyka przeciwnieinfekcyjna jest rozumiana jako stosowanie profilaktyki pierwotnej i wtórnej, a także leczenia wyprzedzającego u chorych szczególnie narażonych na powikłania infekcyjne. Eksperci wyszczególnili następujące czynniki zwiększające ryzyko infekcji, w tym IZG:

- immunosupresja związana z daną chorobą nowotworową – szereg chorób nowotworowych wiąże się ze zwiększoną podatnością na zakażenia, zwłaszcza ze względu na powodowanie neutropenii czy hypo-

Szereg chorób nowotworowych jest związanych ze zwiększoną podatnością na zakażenia, zwłaszcza ze względu na wywoływanie neutropenii czy hypogammaglobulinemii. Eksperci zwracają uwagę na grupę pacjentów intensywnie leczonych z powodu chorób opornych lub nawrotowych, którzy są szczególnie podatni także na IZG

gammaglobulinemii. Eksperci zwracają uwagę na grupę pacjentów intensywnie leczonych z powodu choroby opornej lub nawrotowej, którzy są szczególnie podatni także na inwazyjne zakażenia grzybicze. Udowodniono to dla grupy chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczoną wieloma liniami chemioterapii [1, 2];

- neutropenia – eksperci zwracają uwagę, że jest to jeden z głównych czynników ryzyka. W kontekście IZG

Tabela 1. Skala kategorii siły dowodów i uzgodnień wykorzystywana przez NCCN.

Kategoria	
1	Powszechna zgoda panelu NCCN z faktem, że interwencja jest właściwa, w oparciu o wysoki poziom dowodów
2A	Powszechna zgoda panelu NCCN z faktem, że interwencja jest właściwa, w oparciu o niższy poziom dowodów
2B	Zgoda panelu NCCN co do słuszności interwencji, w oparciu o niższy poziom dowodów
3	Brak zgody panelu NCCN co do słuszności interwencji, w oparciu o jakikolwiek poziom dowodów

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 2. Grupy ryzyka infekcji u chorych onkologicznych.

Ryzyko	Choroba podstawowa/stosowana terapia	Częstość występowania go-rączki neutropenicznej	Profilaktyka przeciwgrzybicza
Niskie	Protokoły chemioterapii nowotworów litych Przewidywany czas trwania neutropenii <7 dni	Niska	Nie jest zalecana
Pośrednie	Auto-SCT Chłoniaki, PBL Szpiczak plazmocytowy Terapia analogami puryn Przewidywany czas trwania neutropenii 7–10 dni	Zazwyczaj wysoka (duża zmienność)	Wskazane rozważenie profilaktyki w czasie neutropenii oraz przy przewidywanym uszkodzeniu śluzówek
Wysokie	Allo-SCT OBSz, OBL Terapia alemtuzumabem GvHD leczona wysokimi dawkami glikokortykosteroidów Przewidywany czas trwania neutropenii >10 dni	Zazwyczaj wysoka (duża zmienność)	Wskazane rozważenie profilaktyki w czasie neutropenii

OBL – ostra białaczka limfoblastyczna; OBSz – ostra białaczka szpikowa; auto-SCT – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-SCT – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; PBL – przewlekła białaczka limfocytowa; GvHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi.

zaznaczono, że zakażenia drożdżakami czy grzybami pleśniowymi stanowią wtórną przyczynę gorączki neutropenicznej, podczas gdy pierwotną są bakterie. Zakażenia *Candida* mogą rozwinąć się w późniejszym okresie neutropenii, zwłaszcza w przypadku uszkodzenia śluzówek przewodu pokarmowego; podczas gdy zakażenia grzybami *Aspergillus* oraz innymi grzybami pleśniowymi stanowią ważną przyczynę chorobowości i śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów z ciężką i długotrwałą neutropenią [3, 4];

- uszkodzenie bariery śluzówkowej, zwłaszcza w przebiegu chemio- i radioterapii – może doprowadzić do inwazji kolonizujących śluzówki drobnoustrojów. Szczególnie zwrócono uwagę na fakt, że uszkodzenie śluzówek związane z chemioterapią może wpływać na występowanie fungemii o etiologii *Candida* [5, 6];
- stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) i innych leków limfocytotoksycznych – nie odniesiono się co prawda bezpośrednio do infekcji grzybiczych, ale zwrócono uwagę na zależność pomiędzy dawką i czasem stosowania GKS a częstszym występowaniem infekcji. Taki efekt wywołują zwłaszcza glikokortykosteroidy stosowane w wysokich dawkach, tj. stanowiących ekwiwalent co najmniej 20 mg prednizo-

nu dziennie. Zwrócono też uwagę na fludarabinę, jako lek zwiększający częstość występowania infekcji oportunistycznych, który to efekt ulega eskalacji, gdy jest ona stosowana łącznie z innymi lekami, np. GKS. Innymi wymienianymi lekami są alemtuzumab i przeciwciała anti-CD20, ale nie dyskutowano o ich roli w kontekście zapadalności na IZG;

Eksperci zwracają uwagę, że neutropenia jest jednym z głównych czynników ryzyka. W kontekście IZG zaznaczono, że zakażenia drożdżakami czy grzybami pleśniowymi stanowią wtórną przyczynę gorączki neutropenicznej, podczas gdy pierwotną są bakterie

- przeszczepianie autologicznych komórek krwiotwórczych (ang. autologous stem-cell transplantation – auto-SCT) – zakażenia w tym przypadku związane są zwłaszcza z okresem neutropenii, ale też z okresem pierwszych miesięcy po zabiegu, zanim dojdzie do regeneracji układu odpornościowego;
- przeszczepianie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic stem-cell transplantation – al-

lo-SCT) – w tym przypadku w okresie okołotransplantacyjnym (jeden miesiąc), w zwiększonej podatności na infekcje, rolę odgrywają przede wszystkim neutropenia i uszkodzenie ciągłości śluzówek. W późniejszym okresie do zakażeń (w tym grzybami zwłaszcza pleśniowymi) przyczyniają się niedobory odporności komórkowej. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są deplecja limfocytów T podczas kondycjonowania oraz przeszczepianie krwi pępowinowej;

- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease – GvHD) po allo-SCT – związana z potrzebą stosowania intensywnej immunosupresji.

Grupy ryzyka

Na podstawie powyższych kryteriów, wśród pacjentów onkologicznych wyróżniono trzy podstawowe grupy ryzyka infekcji (Tabela 2). Eksperci podkreślają fakt, że profilaktyka przeciwgrzybicza nie powinna być wdrażana u wszystkich osób z neutropenią, gdyż np. u chorych z grupy niskiego ryzyka nie jest wskazane jej rutynowe stosowanie [3]. W grupie pośredniego i wysokiego ryzyka infekcji opracowano szczegółowe zalecenia postępowania profilaktycznego w zależności od choroby podsta-

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 3. Profilaktyka przeciwgrzybicza w wybranych sytuacjach klinicznych.

Jednostka chorobowa/procedura		Czas trwania	Farmakoterapia
OBL		Do zakończenia neutropenii	1. Mykafungina lub flukonazol (1) 2. Preparaty AmB (preferowane postaci lipidowe) (2B)
OBSz (chemioterapia indukująca i reindukująca) oraz MDS z neutropenią		Do zakończenia neutropenii	1. Pozakonazol (1) 2. Worykonazol, flukonazol, mykafungina lub preparaty AmB (2B)
Auto-SCT	Z uszkodzeniem śluzówek	Do zakończenia neutropenii	Flukonazol lub mykafungina (1)
	Bez uszkodzenia śluzówek	Do zakończenia neutropenii	Nie jest zalecana (2B)
Allo-SCT		Do +75. doby	1. Flukonazol lub mykafungina (1) 2. Worykonazol, pozakonazol, preparaty AmB (2B)
GvHD w trakcie IST		Do ustąpienia GvHD i zakończenia IST	1. Pozakonazol (1) 2. Worykonazol, flukonazol, mykafungina lub pochodne AmB (2B)

OBL – ostra białaczka limfoblastyczna; OBSz – ostra białaczka szpikowa; MDS – zespół mielodysplastyczny; auto-SCT – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-SCT – przeszczepienie alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; AmB – amfoterycyna B; IST – leczenie immunosupresyjne.

* – pozostałe azole są silniejszymi inhibitorami izoenzymu 3A cytochromu, P450, zmniejszając tym samym klirens niektórych cytostatyków.

wowej lub stosowanej terapii (Tabela 3). Eksperci zwracają uwagę na potencjalne interakcje między lekami azolowymi (będącymi silnymi inhibitorami izoenzymu 3A CYP450) a niektórymi chemioterapeutykami (m.in.: inhibitorami proteasomów, kinaz tyrozynowych oraz alkaloidów Vinca). Sugeruje się zakończenie stosowania leków azolowych kilka dni przed rozpoczęciem chemioterapii z wymienionymi wyżej lekami. W związku z istotną zmiennością farmakokinetyki nie wskazano czasu trwania zalecanej przerwy. U chorych na ostrą białaczkę szpikową (OBSz) lub z zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndrome – MDS), otrzymujących chemioterapię indukcyjną i reindukcyjną, zaleca się profilaktyczne stosowanie pozakonazolu [3]. Jak dotąd brak jest dostatecznych danych na temat znaczenia i bezpieczeństwa stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej w trakcie leczenia konsolidującego [3].

Chorzy poddawani allo-SCT powinni otrzymywać zapobiegawczo flukonazol lub mykafunginę do +75. doby po zabiegu [3]. Autorzy zwracają jednak uwagę na potencjalnie wyższe ryzyko kolonizacji i IZG szczepami *Candida* spp. opornymi na flukonazol u chorych przyjmujących ten lek w profilaktyce. Brak jest dostatecznych danych na temat bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w okresie mielosupresji po allo-SCT. U chorych z przewlekłą ciężką neutropenią

(ANC <500/μL) wtórną do choroby podstawowej (m.in. anemia aplastyczna) niektórzy eksperci zalecają profilaktyczne stosowanie pozakonazolu lub worykonazolu. Brak jednak badań klinicznych odnośnie tej grupy pacjentów. Według wytycznych NCCN wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza zalecana jest przez cały okres immunosupresji u chorych, u których uprzednio stwierdzano inwazyjną kadydemię lub inwazyjne zakażenie grzybicze spowodowane grzybami pleśniowymi [7, 8].

Leki stosowane w profilaktyce inwazyjnego zakażenia grzybiczego

Dobór odpowiednich leków zależy od: choroby podstawowej, stosowanego leczenia, potencjalnej toksyczności i interakcji lekowych. Poniżej omówione zostały najważniejsze doniesienia dotyczące poszczególnych grup leków stosowanych w profilaktyce.

Azole

Leki azolowe są najszerszej stosowanymi preparatami – zarówno w profilaktyce, jak i w terapii przeciwgrzybiczej.

Flukonazol

Flukonazol, czyli jeden z pierwszych leków z grupy triazoli, nadal utrzymuje wiodącą pozycję wśród leków stosowanych profilaktycznie. Zwraca jednak uwagę fakt narastającej oporności szczepów *Candida* spp. na flukonazol, a także brak aktywności wobec grzybów pleśniowych. W grupie chorych na OBSz niepoddawanych allo-SCT oraz leczonych auto-SCT udowodniono, że stosowanie profilaktyczne tego leku zmniejsza: odsetek kolonizacji powodowanych przez grzyby, ogólną ilość IZG, a także śmiertelność wtórną do inwazyjnych zakażeń grzybiczych [9]. U pacjentów z neutropenią poddawanych allo-SCT stwierdza-

Zakażenia Candida mogą mieć miejsce w późniejszym okresie neutropenii, zwłaszcza w konsekwencji uszkodzenia śluzówek przewodu pokarmowego, podczas gdy zakażenia grzybami Aspergillus oraz innymi grzybami pleśniowymi stanowią ważną przyczynę chorobowości i śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów z ciężką i długotrwałą neutropenią

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 4. Grupy ryzyka powikłań infekcyjnych u chorych z gorączką neutropeniczną. Opracowano na podstawie [31].

Niskie ryzyko powikłań	Wysokie ryzyko powikłań
Infekcje pozaszpitalne	Infekcja szpitalna
Bez istotnych chorób współistniejących	Istotne choroby współistniejące
Przewidywany czas ciężkiej neutropenii (ANC <0,1 G/L) <7 dni	Przewidywany czas ciężkiej neutropenii (ANC <0,1 G/L) >7 dni
Stan ogólny 0–1 punktów według ECOG	Niewydolność wątroby (wzrost aktywności aminotransferaz $\geq 5\times$ powyżej górnej granicy normy)
Bez niewydolności nerek i wątroby	Niewydolność nerek (eGFR <30 mL/minutę)
≥ 21 punktów według skali MASCC [31]	Brak remisji/progresja choroby nowotworowej
	Zapalenie płuc, inne infekcje
	Terapia alemtuzumabem
	Zapalenie śluzówek 3. lub 4. stopnia
	<21 punktów według skali MASCC [31]

no redukcję częstości kandydoz śluzówek oraz inwazyjnych zakażeń o etiologii *Candida*, a także mniejszą śmiertelność około-przeszczepową, m.in. wtórną do mniejszej częstości jelitowej postaci GvHD indukowanej przez kandydozę [10–12]. Wśród chorych z OBSz niekwalifikowanych do allo-SCT nie potwierdzono istotnej skuteczności profilaktycznego stosowania flukonazolu [13].

Worykonazol

Worykonazol obejmuje swoim spektrum działania *Aspergillus* spp. oraz niektóre grzyby dimorficzne. W wytycznych zwrócono uwagę na istotne interakcje lekowe preparatów, które ograniczają możliwość bezpiecznego stosowania ciągłej profilaktyki, w związku z tym przyjmowanie tego leku nie jest zalecane w pierwszej linii leczenia.

Pozakonazol

Pozakonazol posiada udowodnioną skuteczność w profilaktyce zakażeń grzybiczych oraz w leczeniu kandydozy śluzówek jamy ustnej [14]. Na podstawie wielośrodkowych randomizowanych badań pozakonazol uzyskał pierwszy stopień rekomendacji w profilaktyce IZG u chorych na OBSz lub MDS z neutropenią otrzymujących chemioterapię indukcyjną i reindukcyjną oraz u pa-

cientów z ciężkim GvHD [15, 16]. Brak jest jednak danych na temat jego stosowania w pierwszej linii leczenia IZG.

Izawukonazol

Izawukonazol, czyli najnowszy lek z grupy triazoli, uzyskał rejestrację w Stanach Zjednoczonych w marcu 2015 roku w terapii IZG o etiologii *Aspergillus* spp. oraz *Mucor* spp. Jak dotąd brak jest dostatecznych danych na temat stosowania tego leku w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Preparaty amfoterycyny B

Preparaty amfoterycyny B posiadają kategorię 2B w profilaktyce IZG, co wynika przede wszystkim z ich znacznej toksyczności. Zwrócono uwagę na skuteczność wziewnego stosowania liposomalnych postaci amfoterycyny B (AmB) w profilaktyce inwazyjnej aspergilozy płuc u chorych z przedłużającą się neutropenią [17]. Jednak terapia ta nie uzyskała rekomendacji NCCN z uwagi na: brak optymalizacji dawek, wiele zmiennych w administracji leków (nebulizatory, różne postaci preparatów AmB) i nieobecność badań porównujących stosowanie tej metody z systemowym podawaniem leków przeciwgrzybiczych.

Echinokandyny

Leki z grupy echinokandyn mają ustaloną pozycję w leczeniu inwazyjnych zakażeń o etiologii *Candida*. Mykafungina, jako jedyna z echinokandyn, została przebadana i zarejestrowana w profilaktyce kandydoz u chorych poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [18]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym wśród chorych po auto-SCT i allo-SCT wykazano wyższą skuteczność mykafunginy niż flukonazolu. U chorych otrzymujących mykafunginę dodatkowo stwierdzano mniejszą zapadalność na IZG o etiologii *Aspergillus* spp. [19].

Mykafungina, jako jedyna z echinokandyn, została przebadana i zarejestrowana w profilaktyce kandydoz u chorych poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w grupie chorych po auto-SCT i allo-SCT wykazano wyższą skuteczność mykafunginy niż flukonazolu. U chorych otrzymujących mykafunginę dodatkowo stwierdzano mniejszą zapadalność na IZG o etiologii Aspergillus spp.

Leczenie empiryczne

Gorączka neutropeniczna

W opiece nad pacjentami z gorączką neutropeniczną istotną rolę odgrywa prawidłowa diagnostyka. Zwraca się uwagę na konieczność wnikliwej analizy stanu chorego, przebytych infekcji, poszukiwania potencjalnych źródeł zakażenia (śluzówki, zatoki itd.), wykonywania badań laboratoryjnych i obrazowych, a także mikrobiologicznych. Eksperti podkreślają, że u wszystkich chorych z założonymi cewnikami naczyniowymi i portami naczyniowymi istnieje podwyższone ryzyko infekcji – zarówno bakteryjnej, jak i grzybiczej – dlatego od tych pa-

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

cientów powinny zostać pobrane do badań mikrobiologicznych próbki krwi obwodowej, próbki krwi z cewnika i końcówka wkłucia centralnego. Ekspertki podzieliły chorych z gorączką neutropeniczną na grupę niskiego i wysokiego ryzyka wystąpienia istotnych powikłań infekcyjnych (Tabela 4).

Nie zaleca się rutynowego włączania leków przeciugrzybiczych u wszystkich chorych z gorączką neutropeniczną (Ryc. 1). U pacjentów z grupy niskiego ryzyka można wdrożyć antybiotykoterapię ambulatoryjnie, nie jest wymagane stosowanie rutynowo empirycznej terapii przeciugrzybiczej.

Odmienne postępowanie terapeutyczne jest zalecane u chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych. U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, z cechami sepsy, w pogarszającym się stanie ogólnym, którzy nie otrzymywali profilaktyki przeciugrzybiczej, powinno zastosować się flukonazol lub echinokandyny (aktywność przeciw *Candida* spp.) tuż po postawieniu rozpoznania. W grupie chorych stabilnych hemodynamicznie, ale z gorączką neutropeniczną trwającą >4 doby od rozpoczęcia terapii empirycznej lub z nawrotem gorączki, zaleca się stosowanie leków obejmujących swoim spektrum działania grzyby pleśniowe. U chorych z grupy wysokiego ryzyka infekcji (Tabela 2), którzy nie otrzymywali profilaktyki przeciw grzybom pleśniowym, należy wdrożyć terapię w 4. dobie, a u pozostałych pacjentów zwyczajowo >4. doby (najczęściej 7.–10. doba).

W przypadku chorych z gorączką neutropeniczną, u których stosowano wcześniej profilaktykę przeciugrzybiczą o aktywności przeciw grzybom pleśniowym, brak jest wystarczających danych dotyczących konieczności zmiany stosowanej terapii [20]. W powyższych przypadkach rozważa się przeprowadzenie przesiewowych badań obrazowych (m.in. tomografii komputerowej klatki piersiowej w celu poszukiwania zmian typowych dla infekcji grzybiczych), brak jest jednak walidacji tych metod. Istnieje szereg doniesień dotyczących

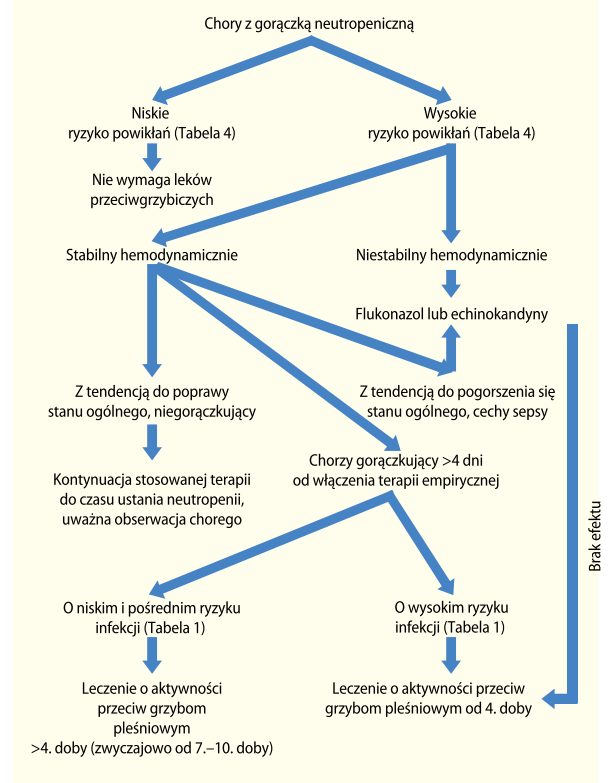
stosowania markerów laboratoryjnych: oznaczania stężenia galaktomannanu i beta-glukanu w surowicy oraz popłuczynach oskrzelikowych. Metody te cechują się wysoką ujemną wartością predykcyjną, z drugiej zaś strony charakteryzują się różną czułością, a także dużym odsetkiem fałszywie dodatnich wyników [21]. W związku ze zbyt małą ilością danych klinicznych, leczenie wyprzedzające oparte na badaniach obrazowych i stężeniu markerów biochemicznych nie uzyskało rekomendacji NCCN.

W grupie chorych z rozpoznaniem OBSz otrzymujących profilaktykę przeciwko *Candida*, IZG może wystąpić u 3–4% [9]. W powyższej grupie pacjentów ze stwierdzoną dodatkowo gorączką neutropeniczną powinno się rozważyć zastosowanie leczenia empirycznego obejmującego swoim spektrum grzyby pleśniowe.

W wytycznych NCCN nie umieszczono jednoznacznych zaleceń co do stosowania konkretnych leków przeciugrzybiczych w terapii empirycznej gorączki neutropenicznej.

Podkreślana jest rola preparatów o aktywności przeciwko *Candida* spp., szczególnie u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub też u chorych z tendencją do pogarszania się stanu ogólnego. Wśród zalecanych leków rekomenduje się flukonazol i echinokandyny [22]. W badaniu Walsh i wsp. porównano skuteczność przeciugrzybiczej terapii empirycznej kaspofunginą oraz liposomalną AmB u pacjentów onkohematologicznych. Wykazano dłuższe przeżycie całkowite oraz znacznie mniejszą toksyczność leczenia prowadzącą do przed-

Rycina 1. Profilaktyka i leczenie empiryczne IZG u chorych z gorączką neutropeniczną.



wczesnego zakończenia terapii u osób otrzymujących echinokandynę [23].

Stosowanie pochodnych AmB w gorączce neutropenicznej uzyskało kategorię zaleceń 2B. Ich wykorzystanie można rozważyć w przypadku klinicznego podejrzenia infekcji grzybiczych o etiologii *Aspergillus* spp. (np. nowe zmiany guzkowe uwidocznione w HRCT klatki piersiowej). Worykonazol nie uzyskał rejestracji FDA (ang. Food and Drug Administration) w terapii empirycznej. Mimo to eksperci podają, że może być traktowany jako opcja terapeutyczna u chorych z wysokim ryzykiem infekcji grzybami pleśniowymi.

Długość trwania terapii zależy od udokumentowanej etiologii zakażenia oraz obecności agranulocytozy. Ekspertki podkreślają rolę kontynuacji leczenia zarówno celowanego, jak i empirycznego do czasu ustąpienia agranulocytozy. Chorzy ze stwierdzoną inwazyjną kandydemią powinni otrzymywać terapię celowaną przez co najmniej 14 dni od uzyskania pierwszego ujemnego posiewu. W przypadku infekcji o etiologii *Aspergillus* spp. zaleca się co najmniej 12-tygodniową terapię (Tabela 5).

Tabela 5. Sugerowany minimalny czas trwania terapii u chorych z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym.

Infekcja	Minimalny czas trwania terapii
Kandydemia (obecność patogenu we krwi obwodowej)	≥dwóch tygodni od uzyskania pierwszego jałowego posiewu kontrolnego
Infekcje grzybami pleśniowymi	≥12 tygodni

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 6. Zalecenia dotyczące postępowania przeciwgrzybiczego u pacjentów z zaburzeniami odporności, u których stwierdzane są narządowo-swoiste cechy infekcji.

Lokalizacja	Cechy infekcji	Diagnostyka	Modyfikacja terapii empirycznej
Śluzówki jamy ustnej	Uszkodzenia śluzówek, owrzodzenia	Diagnostyka różnicowa (HSV, bakterie beztlenowe) Posiewy mykologiczne Rozważyć biopsję zmian	Spektrum terapii pokrywające bakterie beztlenowe, HSV Rozważyć włączenie systemowej terapii przeciwgrzybiczej
	Kandydoza śluzówek	Wymaz, badanie mykologiczne	I linia – flukonazol II linia – worykonazol, pozakonazol III linia – echinokandyny
Przełyk	Dysfagia, odynofagia, nudności, palący ból za mostkiem	Posiewy ze zmian w jamie ustnej (mykologiczne) Diagnostyka wirusologiczna (HSV, CMV) U chorych niereagujących na stosowaną terapię rozważyć endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem posiewów i biopsji zmian	I linia – flukonazol II linia – worykonazol, pozakonazol lub echinokandyny
Zatoki Jama nosowa	Tkliwość w rzucie zatok, zapalenie tkanek oczodołu, owrzodzenia w jamie nosowej, jednostronna opuchlizna	TK zatok/MRI zatok Konsultacja okulistyczna, laryngologiczna Posiewy ze zmian jamy nosowej Ewentualna endoscopia i biopsja zmian	I linia – liposomalne preparaty AmB II linia – pozakonazol/izawukonazol
Płuca		Posiewy krwi/plwociny TK klatki piersiowej Chorzy z grup wysokiego i pośredniego ryzyka IZG (Tabela 1) – oznaczenie stężenia galaktomannanu lub beta-glukanu Rozważyć wykonanie bronchoskopii z oznaczeniem galaktomannanu w BAL Rozważyć wykonanie biopsji płuca	I linia – worykonazol lub lipidowe preparaty AmB
Grudkowe zmiany skórne		Badanie histopatologiczne Badania mikrobiologiczne (również w kierunku grzyźlicy, grzybiczy)	U chorych z grupy wysokiego ryzyka rozważyć włączenie worykonazolu lub preparatów AmB

BAL – popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe; AmB – amfoterycyna B, MRI – rezonans magnetyczny, TK – tomografia komputerowa.

Objawy narządowo-swoiste

W Tabeli 6 podsumowano najważniejsze zalecenia dotyczące aspektów terapii przeciwgrzybiczej w grupie chorych z objawami ze strony poszczególnych narządów/lokalizacji.

U chorych onkologicznych jama ustna jest częstym miejscem rozwoju infekcji. Stosowane protokoły chemioterapii mogą prowadzić do toksycznego uszkodzenia śluzówek, które wtórnie mogą ulec nadkażeniu. W toku diagnostyki ważne jest rozróżnienie etiologii infekcji. Terapia empiryczna powinna pokrywać spektrum bakterii beztlenowych, grzybów, a także zakażeń o etiologii HSV (ang. Herpes simplex virus). W pierwszej linii leczenia kandydozy śluzówek zaleca się stosowanie flukonazolu. W przypad-

ku braku odpowiedzi na terapię, u chorych z prawidłową czynnością nerek rekomendowana jest eskalacja dawki flukonazolu do 800 mg/dobę. W przypadku braku skuteczności leczenia pacjenci powinni otrzymywać worykonazol lub pozakonazol. Zastosowanie echinokandyn jest zastrzeżone dla zakażeń całkowicie opornych na leki azolowe. U pacjentów z cechami zapalenia przełyku warto wdrożyć empiryczną terapię flukonazolem oraz acyklowirem (u chorych nieotrzymujących profilaktyki przeciwwirusowej). W przypadku oporności na flukonazol zaleca się stosowanie: echinokandyn, worykonazolu lub pozakonazolu.

Zakażenia w obrębie zatok są częstym powikłaniem u chorych z zaburzeniami odporności. W ciągu pierwszych 7 dni trwania neutropenii najczęściej stwierdza się infekcje bakteryjne, a wraz z wydłużającą się

neutropenią wzrasta częstość zakażeń grzybiczych. Tomografia komputerowa (TK) jest diagnostyczną metodą z wyboru u pacjentów z klinicznymi cechami zapalenia zatok. Uwidocznienie cech destrukcji kostnej sugeruje etiologię grzybiczą. Zalecana jest ocena laryngologiczna i okulistyczna zmian, wykonanie endoskopii i biopsji zatok, pobranie materiału na badania mikrobiologiczne. Inwazyjne zakażenia grzybicze w obrębie zatok obocznych nosa są wywoływane przede wszystkim przez *Aspergillus* spp. oraz *Zygomycetes* spp. Udowodniono, że stosowanie worykonazolu w terapii IZG w obrębie zatok jest czynnikiem ryzyka rozwoju zakażeń o etiologii *Zygomycetes* spp. [24]. W pierwszej linii leczenia zaleca się zatem stosowanie lipidowych preparatów AmB. W przypadku nietolerancji leku lub oporności patogenu można rozważyć

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

wdrożenie pozakonazolu lub izawukonazolu (pomimo braku rejestracji FDA w wymienionych wskazaniach). W potwierdzonych zakażeniach o etiologii *Aspergillus* spp. lekiem z wyboru pozostaje worykonazol.

Jednymi z najczęstszych powikłań infekcyjnych u chorych z neutropenią są zakażenia dolnych dróg oddechowych. Podobnie jak w przypadku zakażeń zatok obocznych nosa, infekcje rozwijające się w czasie pierwszego tygodnia trwania neutropenii mają zazwyczaj etiologię bakteryjną, a infekcje rozwijające się w późniejszym okresie prawdopodobnie są wywołane przez patogeny oportunistyczne. W przypadku zapaleń płuc nieodpowiadających w ciągu pierwszych trzech dób terapii na stosowane leczenie empiryczne, należy rozważyć zakażenie indukowane przez bakterie o wysokiej lekooporności lub też grzyby pleśniowe [25]. W powyższych sytuacjach zaleca się wykonanie posiewów płwociny, krwi, TK klatki piersiowej, a w wybranych sytuacjach również bronchoskopii. Inwazyjne procedury diagnostyczne (w tym endoskopia) są konieczne w następujących przypadkach: gdy przebieg kliniczny infekcji nie jest typowy dla ostrego bakteryjnego zakażenia, gdy nie stwierdza się odpowiedzi na stosowane leczenie empiryczne, a także w sytuacjach, gdy wyniki nieinwazyjnych metod diagnostycznych pozostają negatywne.

Zakażenie płuc o etiologii grzybiczej należy podejrzewać u chorych z klinicznymi cechami infekcji, radiologicznymi zmianami w płucach, obecnością antygeny galaktomannanowego lub beta-glukanu we krwi albo BAL. Obecność antygeny galaktomannanowego w surowicy jest specyficzna dla inwazyjnej aspergilozy, obecność betaglukanu we krwi obwodowej może występować zarówno w infekcjach o etiologii *Aspergillus* spp., jak i *Candida* spp., *Pneumocystis jiroveci* oraz *Fusarium* spp. [26, 27]. Warto podkreślić fakt, że u pacjentów z infekcjami o etiologii *Zygomycetes* spp. nie będzie stwierdzana obecność obydwu wymienionych antygenów. U chorych diagnozowanych w kierunku IZG często wykonywana jest bronchoskopia. W przypadku zakażenia *Aspergillus* spp. dodatnie posiewy BAL stwierdzane są u około 50% pacjentów [28]. Wykrywanie antygeny galaktomannanowego w BAL charakteryzuje się wyższą czułością niż jego oznaczanie w surowicy [29]. W rzadkich przypadkach w toku diagnostyki

zakażeń dolnych dróg oddechowych stosowana jest przezskórna biopsja zmian w płucach, a także torakoskopowa biopsja płuca.

U pacjentów z radiologicznymi i klinicznymi cechami IZG, z obecnością antygeny galaktomannanowego w surowicy krwi z wysokim prawdopodobieństwem, należy podejrzewać IZG o etiologii *Aspergillus* spp. Zaleca się empiryczne podanie worykonazolu lub też lipidowych preparatów AmB.

Rzadką manifestacją narządowo swoistych inwazyjnych zakażeń skóry jest zajęcie skóry. Opisywane były przypadki zmian martwiczych skóry w przebiegu zakażeń grzybami pleśniowymi. U chorych z kandydemią we krwi obwodowej stwierdzano obecność grudek na podłożu rumienionym. W powyższych sytuacjach wskazane jest wykonanie biopsji, a następnie mikrobiologiczne i histologiczne opracowanie pobranego materiału.

Leczenie celowane

Candida spp.

Według statystyk grzyby z rodzaju *Candida* spp. są czwartym co do częstości patogenem odpowiedzialnym za jatrogenne zakażenia łożyska naczyniowego z 20–40% śmiertelnością [30]. Najczęstszym patogenem nadal pozostaje *Candida albicans*, zwraca jednak uwagę fakt rosnącego odsetka infekcji o etiologii non-*Candida albicans* (NCA) [30]. Wytyczne NCCN powielają w zasadniczej części zalecenia IDSA (ang. Infectious Diseases Society of America). Rekomendacje dla pacjentów z prawidłową liczbą granulocytów przedstawiono w Tabeli 7. U chorych bez neutropenii w ciężkim stanie ogólnym zaleca się stosowanie echinokandyn. W przypadku udokumentowania wrażliwości patogenu na flukonazol u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, nieotrzymujących uprzednio azoli, wskazane jest jego zastosowanie w terapii I linii. W związku z występowaniem krzyżowej oporności na azole, u chorych z uprzednią ekspozycją na tę grupę leków zaleca się stosowanie echinokandyn. W Tabeli 8 przedstawiono zalecenia dla grupy pacjentów neutropenicznych.

Aspergillus spp.

Leczeniem z wyboru – zarówno u pacjentów neutropenicznych, jak i w grupie chorych o prawidłowej liczbie granulocytów – pozostaje worykonazol [3]. Eksperti zwracają uwagę na istotną zmienność osobniczą metabolizmu leku [3]. Udokumentowano bezpośrednią zależność pomiędzy toksycznością i niepowodzeniem terapii a zbyt niskim stężeniem leku w surowicy krwi (zalecane stężenie leku w osoczu 1–2 µg/mL). Monitorowanie stężenia worykonazolu wskazane jest u chorych z IZG opornym na leczenie lub u pacjentów z istotną toksycznością terapii.

Nie opracowano jednoznacznych zaleceń dla pacjentów z IZG o etiologii *Aspergillus* spp., którzy otrzymywali uprzednio profilaktykę obejmującą swoim spektrum grzyby pleśniowe. Niektórzy eksperci zalecają zmianę leków azolowych na preparaty AmB, inni zaś sugerują dożylną terapię worykonazolem z lub bez echinokandyn.

Rola echinokandyn w leczeniu inwazyjnej aspergilozy nie jest ustabilizowana. Brak jest badań klinicznych udowadniających skuteczność tej grupy leków w monoterapii w I linii terapii, istnieją sprzeczne dane co do skuteczności łączonej terapii: echinokandyny + azole pokrywające spektrum grzybów pleśniowych lub echinokandyny + preparaty AmB w leczeniu opornych IZG o etiologii *Aspergillus* spp. Z uwagi na niejednoznaczne wyniki w badaniach, eksperci NCCN nie uwzględnili ich w wytycznych. W kilku badaniach klinicznych udowodniono skuteczność pozakonazolu w II linii leczenia wielu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Mimo to lek ten nie uzyskał rejestracji w FDA jako terapia IZG, w związku z tym nie został uwzględniony w omawianych zaleceniach.

Zygomycetes spp.

Infekcje o etiologii *Zygomycetes* spp. manifestują się głównie w postaci IZG płuc oraz postaci zatokowo-mózgowej. Zwraca uwagę częstsze występowanie zygomycoz u chorych otrzymujących w profilaktyce lub terapii empirycznej worykonazol, który nie pokrywa swoim spektrum *Zygomycetes*

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Tabela 7. Leczenie celowane IZG o etiologii *Candida* spp. u chorych bez neutropenii.

Patogen	Leczenie	Dodatkowe uwagi
<i>Candida</i> spp.	Flukonazol	U chorych w dobrym stanie ogólnym, nieleczonych uprzednio azolami
	Echinokandyny	U chorych w ciężkim stanie ogólnym U pacjentów otrzymujących uprzednio azole
<i>C. krusei</i>	Echinokandyny	Oporność na flukonazol
<i>C. glabrata</i>	Echinokandyny	Ewentualne stosowanie azoli po potwierdzeniu wrażliwości patogenu
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol	Obniżona wrażliwość na echinokandyny

Tabela 8. Leczenie celowane IZG o etiologii *Candida* spp. u chorych z neutropenią.

Patogen	Leczenie	Dodatkowe uwagi
<i>Candida</i> spp.	Echinokandyny	Preparaty amfoterycyny B są generalnie przeciwwskazane w terapii kandydemii. Ich stosowanie do rozważenia jedynie w wybranych przypadkach

Tabela 9. Leczenie celowane infekcji o etiologii *Zygomycetes* spp.

I linia leczenia	Preparaty AmB (zalecane preparaty lipidowe) + opracowanie chirurgiczne
II linia leczenia	Pozakonazol + opracowanie chirurgiczne

Tabela 10. Terapia celowana *Fusarium* spp. i *Scedosporium* spp.

Patogen	Terapia
<i>Fusarium</i> spp.	Worykonazol, pozakonazol lub lipidowe preparaty AmB
<i>Scedosporium</i> spp.	Itrakonazol, worykonazol, pozakonazol Oporność na AmB

spp. Zalecenia odnośnie leczenia celowanego przedstawiono w Tabeli 9. Niezmiernie istotny jest fakt konieczności chirurgicznego opracowania zmian zapalnych, stosowanego łącznie z celowaną terapią lekową. W przypadku nietolerancji lub oporności na preparaty AmB wskazane jest stosowanie pozakonazolu w II linii leczenia. Niektórzy eksperci sugerują wdrożenie pozakonazolu jako terapii podtrzymującej.

Fusarium spp. i *Scedosporium* spp.

W leczeniu zakażeń o etiologii *Fusarium* spp. i *Scedosporium* spp. zalecany jest worykonazol. Inne opcje terapeutyczne zostały przedstawione w Tabeli 10.

Podsumowanie

Wytyczne NCCN i ECIL-5 (ang. European Conference on Infections in Leukaemia) wydają się wzajemnie uzupełniać i na ogół nie znajduje się tam rozbieżnych opinii [3, 32]. Z praktycznego punktu widzenia, wytyczne NCCN wydają się jednak bardziej jednoznaczne i łatwiejsze do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Uwagę zwraca np. równorzędna wysoka rekomendacja NCCN dla stosowania flukonazolu i mykafunginy w profilaktyce IZG do +75. doby po allo-SCT, podczas gdy ECIL-5 uzależnia to od grupy ryzyka. Zlikwidowano np. kategorię wyprzedzającego leczenia IZG, obecną w wytycznych ECIL-5, aby uniknąć niejasności związanych z niepewnymi jeszcze metodami diagnostycznymi. Szczegół-

Wytyczne NCCN i ECIL-5 wydają się wzajemnie uzupełniać i na ogół nie znajduje się tam rozbieżnych opinii. Z praktycznego punktu widzenia wytyczne NCCN wydają się jednak bardziej jednoznaczne i łatwiejsze do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Uwagę zwraca np. równorzędna wysoka rekomendacja NCCN dla stosowania flukonazolu i mykafunginy w profilaktyce IZG do +75. doby po allo-SCT, podczas gdy ECIL-5 uzależnia to od grupy ryzyka

nie użyteczne wydają się wskazówki dotyczące empirycznego leczenia narządowo-swoistych objawów IZG. Niestety pominięto bardzo ważny – zdaniem autorów – aspekt wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, sprecyzowanej przez ECIL-5. Do wytycznych ECIL-5 warto też sięgnąć w poszukiwaniu rekomendacji kolejnych rzutów leczenia w razie oporności na sugerowane leczenie I linii.

Odpowiednia profilaktyka, leczenie empiryczne i celowane IZG zmniejszają liczbę powikłań infekcyjnych w przebiegu hospitalizacji. Powodzenie terapii w znacznym stopniu zależy od wczesnego rozpoznania i wdrożenia właściwego leku przeciwgrzybiczego. Opracowanie przez grupy ekspertów aktualnych wytycznych NCCN dotyczących czynników ryzyka IZG, strategii diagnostycznych i terapeutycznych na podstawie analizy aktualnej literatury systematyzuje wiedzę dotyczącą inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Opracowano na podstawie artykułu źródłowego: Piotr Kacprzyk, Beata Sulik-Tyszka, Grzegorz Władysław Basak. Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na nowotwory. Omówienie aktualnych wytycznych według NCCN. Forum Zakażeń 2016; tom 7, nr 4. © Evereth Publishing, 2016

Piśmiennictwo

1. Molteni A, Nosari A, Montillo M, Cafro A, Klersy C, Morra E. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica* 2005;90(8):1145–1147.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

2. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94(7):2033–2039.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–e93.
4. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100(3):345–351.
5. Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF. The impact of oral Herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(6):753–759.
6. Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(2):154–163.
7. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995;76(11):2357–2362.
8. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1098–1103.
9. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannous S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefits based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):331–340.
10. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Eng J Med* 1992;326(13):845–851.
11. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171(6):1545–1552.
12. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96(6):2055–2061.
13. Kern W, Behre G, Rudolf T et al. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. *Cancer* 1998;83(2):291–301.
14. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1179–1186.
15. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Eng J Med* 2007;356(4):348–359.
16. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Eng J Med* 2007;356(4):335–347.
17. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1401–1408.
18. U.S. FDA. Prescribing information. Mycamine for injection. IV infusion only. FDA (online) 2013; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021506s008lbl.pdf
19. van Burik JA, Ratanatharathom V, Stepan DE et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Inf Dis* 2004;39(10):1407–1416.
20. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwala M 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(3):402–409.
21. Foy PC, van Burik JA, Weisdorf DJ. Galactomannan antigen enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):440–443.
22. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicenter, prospective and randomised trial. *Eur J Cancer* 1996;32A(5):814–820.
23. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med* 2004;351(14):1391–1402.
24. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191(8):1350–1360.
25. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl. D):S51–S55.
26. Foy PC, van Burik JA, Weisdorf DJ. Galactomannan antigen enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):440–443.
27. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):199–205.
28. Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infection in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 1992;7(2):81–95.
29. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Galactomannan bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):27–34.
30. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(8):686–691.
31. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The Multinational Association for Supportive Care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038–3051.
32. Tomaszewska A, Hałaburda K. Aktualne wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia celowanego zakażeń grzybiczych u chorych hematologicznych i po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych według zaleceń ECIL-5. *Forum Zakażeń* 2015;6(5):325–331.
33. Herbrecht R, Tissot F, Agrawal S et al. 2013 update of the ECIL guidelines for antifungal therapy in leukemia and HSCT patients (ECIL-5). 5th European Conference on Infections in Leukemia, 20–21 September 2013, Sophia Antipolis, France.