

©Borgis

*Jan Styczyński

Leczenie zakażeń u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi

Therapy of infections in children in oncohematology setting

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Jurasza, Bydgoszcz

Dyrektor Szpitala: mgr Jacek Kryś

Słowa kluczowe

zakażenia wirusowe, zakażenia grzybicze, dzieci, terapia, chemioterapia, przeszczepianie komórek krwiotwórczych

Key words

viral infections, fungal infections, children, therapy, chemotherapy, stem cell transplantation

Streszczenie

Postęp w terapii w onkologii dziecięcej jest związany z postępowaniem w terapii wspomagającej. Jednym z najważniejszych elementów terapii wspomagającej jest profilaktyka i leczenie zakażeń. Powikłania infekcyjne są jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność po chemioterapii i transplantacjach komórek krwiotwórczych. Najczęstszymi drobnoustrojami wpływającymi na niepowodzenia terapii przeciwnowotworowej są zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i grzyby pleśniowe. Wirusy, które powodują zakażenia w środowisku onkohematologicznym, mogą być sklasyfikowane jako typowo latentne lub epizodyczne. W przypadku chorób powodowanych przez wirusy latentne należy stosować badanie skriningowe w kierunku reaktywacji i wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W przypadku zakażeń wirusami epizodycznymi należy stosować profilaktykę ekspozycji oraz szczepienie, jeśli jest dostępne. W zakażeniach CMV stosuje się leczenie profilaktyczne, leczenie wyprzedzające oraz celowane leczenie objawowej choroby CMV. W strategii diagnostyczno-terapeutycznej inwazyjnych zakażeń grzybiczych stosuje się leczenie profilaktyczne, leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające i leczenie celowane. Profilaktyka przeciwgrzybicza to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka. Terapia empiryczna to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią z przetrwałą lub nawrotową gorączką, pomimo podaży szerokospektralnych antybiotyków. Leczenie wyprzedzające to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią oraz specyficznym obrazem klinicznym i/lub biologicznymi markerami inwazyjnej choroby grzybiczej. Leczenie celowane to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z rozpoznaniem potwierdzonym inwazyjnej choroby grzybiczej. W pracy przedstawiono aktualne zasady profilaktyki i terapii zakażeń wirusowych i grzybiczych u dzieci z chorobami onkohematologicznymi w oparciu o rekomendacje ECIL.

Summary

Progress in therapy in pediatric oncohematology setting is related also to supportive therapy. One of the key elements of supportive therapy is prophylaxis and therapy of infections. Infectious complications might significantly contribute to mortality in children undergoing chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantations. Cytomegalovirus (CMV) and molds are the agents with the most important adverse influence on anticancer therapy. Viruses affecting oncohematology setting, can be classified as typically latent or episodic. In diseases caused by latent herpesviruses, screening for reactivation with preemptive treatment and application of prophylaxis in seropositive recipients is recommended. In infections caused by episodic viruses such as influenza, protective environment with isolation strategy and vaccinations, where applicable, is required. Strategy against CMV infections include prophylaxis, preemptive therapy and therapy of symptomatic disease. There are four strategies of management of invasive fungal disease: prophylaxis, empirical therapy, preemptive therapy and targeted therapy. Antifungal prophylaxis is defined as administration of antifungal drugs in patients with present risk factors. Empirical therapy is defined as administration of antifungal drugs in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever, in spite of administration of wide-spectrum antibiotics. Preemptive antifungal therapy is used in patients with neutropenia and specific clinical symptoms and/or biological markers of invasive fungal disease (IFD). Targeted antifungal therapy is used in patients with proven IFD, confirmed by histologic examination. This review presents current knowledge on prophylaxis and therapy of viral and fungal infections in children in oncohematology settings, based on ECIL guidelines.

Adres/address:

*Jan Styczyński

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Collegium Medicum

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

tel. +48 (52) 585-48-60

jstyczynski@cm.umk.pl

DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Postęp w terapii w onkologii dziecięcej jest związany z postępowaniem terapii wspomagającej. Jednym z najważniejszych elementów terapii wspomagającej jest profilaktyka i leczenie zakażeń. Zarówno chemioterapia, jak i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych u dzieci są związane z wysokim ryzykiem powikłań infekcyjnych. Dominującymi postaciami klinicznymi są zakażenia krwiopochodne oraz infekcje układu oddechowego, w tym inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. *invasive fungal infection* – IFI). Częstość tych zakażeń jest porównywalna u pacjentów poddawanych chemioterapii oraz poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT). Bakterie występują odpowiednio u 20 i 27% pacjentów, a zapalenia płuc odpowiednio u ponad 29 i 27% pacjentów (1). Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych waha się w granicach 5% w obydwu grupach pacjentów, chociaż wydaje się, że w ostatnich latach wyraźnie się zwiększa (1-3). Częstym powikłaniem infekcyjnym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych są reaktywacje i zakażenia wirusami z rodziny Herpes: częstość reaktywacji CMV wynosi ponad 30%, a choroby CMV ponad 10%. Z kolei podczas konwencjonalnej chemioterapii reaktywacje CMV są marginalnym zjawiskiem (4).

CZYNNIKI RYZYKA ZAKAŻEŃ

Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby infekcyjnej jest zależne od trzech głównych czynników: patogenu, pacjenta i środowiska, w którym się znajduje. U pacjentów z nowotworami hematologicznymi, czynnikami sprzyjającymi występowaniu zakażeń są: choroba nowotworowa, leczenie cytostatykami, inwazyjne procedury, cewniki centralne, długotrwała hospitalizacja, długotrwałe leczenie, radioterapia, terapia immunosupresyjna. Czynniki te sprzyjają występowaniu zakażeń oportunistycznych, nietypowych objawów zakażenia i szybkiemu uogólnianiu zakażenia. Ewentualne opóźnienie rozpoznania i opóźnienie leczenia skutkuje wzrostem ryzyka śmiertelności.

WPŁYW INFEKCJI NA WYNIKI LECZENIA ALLO-HSCT

Powikłania infekcyjne są jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność po chemioterapii i allo-HSCT. Analiza autopsyjna pacjentów po transplantacjach pokazuje, że infekcje są przyczyną 55% zgonów po allo-HSCT oraz 18% po auto-HSCT (5). W analizie wielowariantowej czynnikiem wpływającym istotnie na śmiertelność po allo-HSCT okazało się zakażenie CMV (6) i IFI (7) (tab. 1). Natomiast zakażenia bakteryjne miały istotny wpływ na śmiertelność w analizie jednowariantowej, lecz nie w analizie wielowariantowej (7).

Głównymi przyczynami zgonów pacjentów onkohematologicznych w OIOM były: zapalenie płuc bakteryjne, zapalenie płuc o etiologii CMV, inwazyjna aspergiloza płucna i posocznica (8). Natomiast czynnikami niekorzystnie wpływającymi na przeżycie pacjentów po allo-HSCT w OIOM były: zakażenie grzybicze, wczesna niewydolność narządowa, niewydolność narządów i reaktywacja CMV (9).

ZAKAŻENIA WIRUSOWE

Wirusy, które powodują zakażenia w środowisku hematoonkologicznym, mogą być sklasyfikowane jako typowo latentne lub epizodyczne (tab. 2) (10). Do ekspozycji wirusa latentnego dochodzi w wyniku jego reaktywacji (często po HSCT, rzadziej u pacjentów w trakcie chemioterapii), natomiast do zakażeń wirusami epizodycznymi dochodzi po ekspozycji, zazwyczaj w trakcie zakażeń o charakterze endemii. Różnice w patogenezie zakażeń wirusowych mają bezpośrednie przełożenie na wybór rodzaju strategii profilaktycznej.

W przypadku chorób powodowanych przez wirusy latentne z rodziny Herpes (takich jak CMV, HHV-6, VZV) należy stosować badanie skriningowe w kierunku reaktywacji i wdrożenie odpowiedniego leczenia wyprzedzającego oraz zastosowanie profilaktyki u biorców (pacjentów) serodatnych (tab. 3). W przypadku zakażeń wirusami epizodycznymi należy stosować profilaktykę ekspozycji oraz szczepienie, jeśli jest dostępne, np. przeciwko grypie (10).

Tabela 1. Czynniki wpływające na śmiertelność w onkohematologii.

Grupa pacjentów	Czynniki	Liczba pacjentów	Piśmiennictwo
Allo-HSCT	– Reaktywacja CMV – Ostra GVHD ≥ 2 – Ciężka cGVHD – MMUD – TBI	688	Bjorklund i wsp. (6)
Allo-HSCT	– Reaktywacja CMV – IFI – Ostra GVHD ≥ 2	580	Martino i wsp. (7)
Choroby onkohematologiczne (OIOM)	– Zapalenie płuc bakteryjne – Zapalenie płuc CMV – Inwazyjna aspergiloza płucna – Posocznica	41	Yang i wsp. (8)
Allo-HSCT (OIOM)	– Zakażenie grzybicze – Wczesna niewydolność narządowa – Niewydolność narządów – Reaktywacja CMV	146	Agarwal i wsp. (9)

Tabela 2. Częstość występowania wirusów w populacji.

Zakażenia latentne		Zakażenia epizodyczne	
Wirus	Odsetek osób seropozytywnych	Wirus	Odsetek osób zakażonych w trakcie endemii
HSV1/2	50-90%	RSV	5-15%
VZV	90%	Parainfluenza	5-10%
CMV	45-90%	Influenza	5%
HHV-6	90%	Adenowirus	5%
EBV	90%	Rinowirus	5%
BKV	90%	Odra	1%

Tabela 3. Strategie diagnostyczno-terapeutyczne w zakażeniu CMV.

Rozpoznanie	Strategia terapeutyczna
CMV-DNA nieobecne	Profilaktyka
CMV-DNA-emia	Terapia wyprzedzająca
Objawowa choroba CMV	Terapia CMV

Ryzyko infekcji u pacjentów leczonych z powodu chorób hematoonkologicznych można zmniejszyć, stosując efektywną profilaktykę. Ryzyko zgonu jest wyższe w przypadku IgG+ u biorcy (zwłaszcza u pacjentów URD/TCD). W celu protekcji przed zakażeniem wirusowym konieczna jest też rekonstrukcja komórek o fenotypie CD4+/CD8+.

Analizy wielowariantowe ryzyka zgonu po allo-HSCT (6-9) we wszystkich badanych grupach wykazały, że reaktywacja/choroba CMV jest jednym z najpoważniejszych zakażeń u pacjentów po allo-HSCT. Lekami stosowanymi w pierwszej linii terapii są gancyklowir lub jego pochodne. Ich wadą jest jednak supresja szpiku doprowadzająca do wtórnej niewydolności przeszczepu (szpiku). Duże nadzieje wiązano z nowym lekiem o nazwie maribavir, który hamuje wirusowe UL97. Jego zaletą jest mała toksyczność. Niestety, badanie RCT z zastosowaniem tego leku w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów po allo-HSCT nie powiodło się, prawdopodobnie z powodu zbyt małej dawki i krótkiego czasu, jakie zastosowano w badaniach randomizo-

wanych (11). W związku z tym w praktyce lek ten jest nieosiągalny. Jednak maribavir stosowany w wyższych dawkach wykazywał dobrą skuteczność (12).

INFEKCJE WIRUSOWE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO PO ALLO-HSCT

Wraz ze wzrostem liczby coraz bardziej skomplikowanych procedur terapeutycznych, wyniki leczenia poprawiają się, ale ceną jest zwiększająca się liczba różnych powikłań. Jednym z nich jest wzrost częstości infekcji OUN, zwłaszcza wirusami rodziny Herpes. Ocenia się, że kumulacyjna częstość neuroinfekcji herpeswirusami po allo-HSCT wynosi 12,4% i występują one niemal wyłącznie w ciągu pierwszych 18 miesięcy po transplantacji i dotyczą głównie zakażeń EBV (57%), HSV-1 (19%), CMV (14%) (13). Zasady stosowania profilaktyki i terapii zakażeń wirusowych przedstawiono w tabeli 4.

ZAKAŻENIA GRZYBICZE: ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH

Postęp w diagnostyce molekularnej umożliwił wykazanie, że wiele chorób nabytych jest genetycznie uwarunkowanych (rak piersi i jajnika, zespoły mieloproliferacyjne), a w wielu innych czynniki genetyczne odgrywają bardzo istotną rolę (np. astma, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze).

W ostatnich latach stwierdzono, że występowanie infekcji może się wiązać z predyspozycjami uwarunkowanymi genetycznie. U pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego wykazano, że występowanie inwazyjnego zakażenia grzybiczego jest częstsze u pacjentów z określonym polimorfizmem TLR4 (Toll-like receptor, receptor rozpoznania) (14). Wynika to z faktu, że TLR4 wykazują aktywność przeciwgrzybiczą. Zwiększoną częstość zachorowań na IFI zaobserwowano również u pacjentów z polimorfizmem genu dektyny-1 i dektyny-2. Na bazie tych obserwacji postawiono hipotezę, że podatność na infekcje w ogólnej populacji jest konsekwencją polimorfizmów niewielkiej ilości genów (15).

Teoretycznie, u pacjentów ze stwierdzonymi polimorfizmami predysponującymi do IFI/IA należy w pro-

Tabela 4. Leki stosowane w terapii zakażeń wirusowych (według ECIL).

Wirus	Profilaktyka	Terapia pierwszej linii	Terapia drugiej linii
CMV	Gancyklowir	Gancyklowir	Foscarnet/cidofovir
HSV	Acyclovir	Acyclovir	Foscarnet/cidofovir
VZV	Acyclovir	Acyclovir/valacyclovir	Foscarnet/cidofovir
EBV	Rozważyć rituximab	Rituximab/redukcja immunosupresji	DLI, chemioterapia
BKV	Rozważyć ciprofloksacynę	Cidofovir/redukcja immunosupresji	–
HHV-6	Nierekomendowana	Gancyklowir/foscarnet	Cidofovir
Influenza	Szczepienia	Osetamivir	Zenamid
Adenowirus	Nierekomendowana	Cidofovir	Ribavirin
RSV	Higiena, izolacja, palivizumab	Ribavirin, IGIV	Palivizumab
Parainfluenza	Higiena, izolacja	Objawowa	–
Rinowirus	Higiena, izolacja	Objawowa	–

filaktyce podać leki o szerokim profilu aktywności przeciwgrzybiczej.

DIAGNOSTYKA PRZECIWGRZYBICZA

Najbardziej precyzyjna diagnostyka IFI opiera się na metodach inwazyjnych (biopsja materiału tkankowego) służących do dostarczenia materiału do mikroskopii bezpośredniej i badania histologicznego. Jej uzupełnieniem są metody nieinwazyjne, z oczywistych względów stosowane najczęściej. Zaliczają się do nich metody mikrobiologiczne połączone z wykrywaniem markerów grzybiczych oraz metody obrazowe, głównie tomografia wysokiej rozdzielczości (HRCT). Wykrywanie markerów grzybiczych obejmuje: badanie antygenów grzybiczych (GM, galaktomannan i mannan oraz przeciwciała anty-mannan), badanie β -D-glukanu (BDG, niedostępne w Polsce) oraz badania metodą PCR. Metody te różnią się pod względem spektrum mikrobiologicznego (tab. 5) oraz rekomendacji do ich stosowania (tab. 6).

Tabela 5. Profil testów diagnostycznych w inwazyjnej chorobie grzybiczej.

Czynnik etiologiczny	GM	BDG	PCR
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Tak	Tak	Tak
<i>Inne Aspergillus sp.</i>	Tak	Tak	Tak
<i>Fusarium</i>	Nie	Tak	Tak
<i>Mucor</i>	Nie	Nie	Tak
<i>Candida sp.</i>	Nie	Tak	Tak
<i>Cryptococcus</i>	Nie	Nie	Tak

GM – galaktomannan, BDG – beta-D-glukan, PCR – polimerazowa reakcja łańcuchowa

Tabela 6. Rekomendacje dla testów diagnostycznych (16).

Poziom dowódów	A	B	C
I	–	–	–
II	Galactomannan (<i>Cryptococcus</i>)	Beta-D-glucan	Mannan/Anty-mannan (Inwazyjna kandydoza)
III	–	Mannan/Anty-mannan (Kandydoza wątrobowo-sledzionowa)	–

DEFINICJE I PODZIAŁ INWAZYJNYCH ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH

W oparciu o kryteria kliniczne, mikrobiologiczne i radiologiczne w 2002 roku przedstawiono, a następnie w 2008 roku zmodyfikowano definicje i podział inwazyjnych grzybic w zależności od precyzji diagnostyki na: możliwe (*possible*), prawdopodobne (*probable*) i potwierdzone (*proven*) (tab. 7) (17, 18). Celem autorów było opracowanie kryteriów diagnostycznych IFI dla celów badawczych i naukowych, jednak, z pewnymi modyfikacjami, są one stosowane w codziennej praktyce. Kryteria te dotyczą pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zakażenia. W odniesieniu do

zakażenia grzybiczego proponuje się obecnie używać określenia „inwazyjna choroba grzybicza” (ang. *invasive fungal disease* – IFD).

Tabela 7. Uaktualnione kryteria rozpoznania IFI według EORTC/MSG.

Zakażenia	Kryteria
Potwierdzone (<i>proven</i>)	Dodatni wynik badania histologicznego lub hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych (z wyjątkiem BAL)
Prawdopodobne (<i>probable</i>)	Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) oraz kryterium radiologiczne
Możliwe (<i>possible</i>)	Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) lub kryterium radiologiczne

FARMAKOLOGICZNE STRATEGIE PROFILAKTYKI I TERAPII PRZECIWGRZYBICZEJ

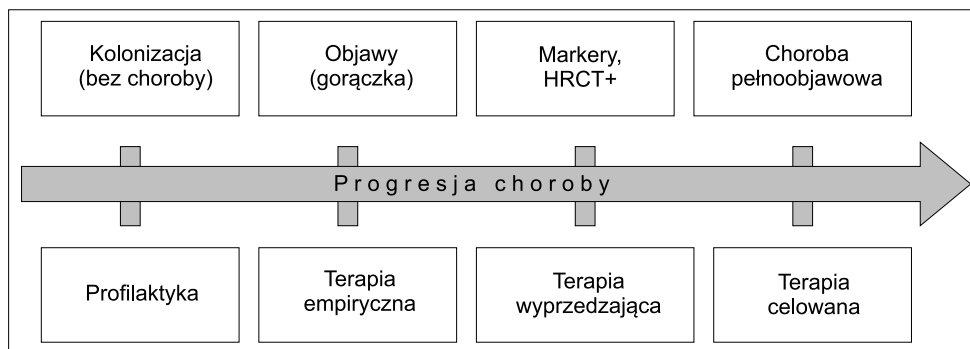
Współczesne leczenie przeciwgrzybicze obejmuje profilaktykę, leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające i terapię celowaną potwierdzonej grzybicy (ryc. 1, tab. 8). Profilaktyka przeciwgrzybicza to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka. Terapia empiryczna to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią z przetrwałą lub nawrotową gorączką, pomimo podaży szerokospektralnych antybiotyków. Leczenie wyprzedzające to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią oraz specyficznym obrazem klinicznym (np. grzybicze zapalenie płuc) i/lub biologicznymi markerami inwazyjnej choroby grzybiczej (np. galaktomannan). Leczenie celowane to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z rozpoznaniem potwierdzonym inwazyjnej choroby grzybiczej.

Rekomendacje dotyczące leczenia u dzieci chorych na ostre białaczki oraz poddawanych transplantacji komórek hematopoetycznych zostały opracowane w 2011 roku w ramach European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) (tab. 9) (wersja polska za 19).

WYBÓR STRATEGII TERAPII EMPIRYCZNEJ LUB WYPRZEDZAJĄCEJ

Stosując terapię przeciwgrzybiczą u pacjentów z potwierdzonym IFI, leczonych jest oczywiście 100% pacjentów z rzeczywistym IFI. Natomiast uważa się, że w przypadku stosowania terapii wyprzedzającej, w grupie leczonych jest około 50% z IFI. W przypadku terapii empirycznej, w grupie leczonych jest około 15% z IFI. Stosując profilaktykę przeciwgrzybiczą, w grupie leczonych jest około 5% z IFI (2).

Pomimo istotnego odsetka pacjentów leczonych z nadmiarem, należy stosować przeciwgrzybiczą terapię empiryczną lub wyprzedzającą, gdyż wczesna terapia daje znacznie większe szanse na sukces terapeutyczny i wymaga tego zwiększająca się liczba pacjentów wysokiego ryzyka IFD, np. po allo-HSCT oraz pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną (20). Wybór pomiędzy strategią terapii empirycznej i wyprzedzającej jest złożony i powinien uwzględniać szereg czynników epidemiologicznych i możliwości diagnostycznych (tab. 10).



Ryc. 1. Progresja choroby i strategie terapeutyczne w IA/IFI.

Tabela 8. Zasady zastosowania terapii w IA w zależności od objawów i poziomu rozpoznania.

Rodzaj terapii	Objawy kliniczne i radiologiczne	Badania mykologiczne	Definicje IFI według EORTC/MSG
Profilaktyka	Czynniki ryzyka, kolonizacja	Negatywne	–
Empiryczna	Gorączka neutropeniczna	Negatywne	–
Wyprzedzająca	Objawy typowe dla zakażenia	Pozytywne: biomarkery	Możliwa (<i>possible</i>) lub prawdopodobna (<i>probable</i>)
Celowana	Objawy typowe dla zakażenia (nieobligatoryjne)	Pozytywne: badanie mikroskopowe, posiew lub badanie histologiczne	Pozytywne: badanie mikroskopowe, posiew lub badanie histologiczne

Tabela 9. Rekomendacje terapii przeciwgrzybiczej u dzieci (grupa pediatryczna ECIL-4).

Profilaktyka			Terapia empiryczna	Terapia celowana	
Ostre białaczki	HSCT, faza neutropenii	HSCT, GVHD		Inwazyjna aspergiloza	Inwazyjna kandydoza
Posakonazol (BI) Itrakonazol (BI) LAMB (BII) Flukonazol (CI)	Flukonazol (AI) Worikonazol (BI) Itrakonazol (BI) Mikafungina (CI) LAMB (CIII)	Posakonazol (BI) Worikonazol (BI) Itrakonazol (CII)	Kaspofungina (AI) LAMB (AI)	Worikonazol (AI) LAMB (BI) ABLC (CII) Terapia skojarzona (CIII)	Kaspofungina (BII) Worikonazol (BII) LAMB (BII) Mikafungina (BII) ABLC (CII)

Uwaga: Nie ma rekomendacji dla terapii wyprzedzającej

Tabela 10. Czynniki determinujące wybór strategii terapeutycznej.

Czynniki	Terapia empiryczna	Terapia wyprzedzająca
Lokalna częstość IFD	Wysoka	Przeciętna/niska
Czynniki ryzyka ze strony pacjenta	Sugerowane ryzyko	Nieistotne
Posiadane możliwości diagnostyki IFD	Ograniczone	Dostępne, wiarygodne
Stosowana profilaktyka przeciw grzybom pleśniowym	Niestosowana	Stosowana
Środowisko, w którym znajduje się pacjent	Dodatkowe ryzyko	Ochronne
Dalsze postępowanie	Rozpocząć i kontynuować diagnostykę	Ulepszać diagnostykę

IFD – inwazyjna choroba grzybicza

WNIOSKI

W przypadku wyboru jako strategii terapii empirycznej należy zaczynać jak najwcześniej, gdyż jej opóźnienie zwiększa ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, zagrażającego życiu pacjenta (21). Należy podkreślić, że empiryczne leczenie przeciwgrzybicze u dzieci ma ustaloną pozycję, szczególnie w odniesieniu do tych chorych, u których wykonanie HRCT i/lub bronchoskopii wiąże się z jakimkolwiek ryzykiem. Według stanu wiedzy na rok 2013, terapia empiryczna przeciwgrzybicza jest standardem postępowania, podczas gdy terapia wyprzedzająca nie jest takim standardem, natomiast stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej jest skuteczne i musi być brane pod uwagę u dzieci z chorobami onkohematologicznymi.

PIŚMIENNICTWO

- Orasch C, Weisser M, Mertz D et al.: Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 521-526.
- Kontoyannis DP, Marr KA, Park BJ et al.: Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1091-1100.
- Herbrecht R, Bories P, Moulin JC et al.: Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1272: 23-30.
- Pinana JL, Martino R, Barba P et al.: Cytomegalovirus infection and disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: single-centre experience. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 534-542.
- Sinko J, Csomor J, Barta A et al.: Infection-related deaths in the haematopoietic stem cell transplant setting. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (suppl. 1): abstract 472.

6. Bjorklund A, Aschan J, Labopin M et al.: Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 1055-1062.
7. Martino R, Kerguelen A, Valcarcel D et al.: Reduction of infection-related mortality after allogeneic PBSCT from HLA-identical siblings: longitudinal analysis from 1994 to 2008 at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 690-701.
8. Yang TM, Wang PN, Kao KC et al.: Outcome of hematopoietic stem cell recipients who were mechanically ventilated and admitted to intensive care units. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 295-301.
9. Agarwal S, O'Donoghue S, Gowardman J et al.: Intensive care unit experience of haemopoietic stem cell transplant patients. *Intern Med J* 2012; 42: 748-754.
10. Marr KA: Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 265-270.
11. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA et al.: Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 284-292.
12. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L et al.: Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 489-496.
13. Liu Q, Wu M, Huang F et al.: Herpesvirus-associated central nervous system diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120(21): abstract 4139.
14. Bochud PY, Chien JW, Marr KA et al.: Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 1766-1777.
15. Bochud PY, Calandra T: A new step toward individualized antifungal prevention in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 733-735.
16. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M et al.: ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 846-854.
17. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821.
19. Styczyński J: Diagnostyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci: rekomendacje pediatrycznej grupy ECIL4. *Zakażenia* 2012; 12: 73-82.
20. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al.: European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709-718.
21. Garey KW, Rege M, Pai MP et al.: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 25-31.

otrzymano/received: 07.02.2014
zaakceptowano/accepted: 20.03.2014