

Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat¹, Lidia Gil², Beata Jakubas³, Sławomira Kyrzcz-Krzemień⁴, *Jan Styczyński⁵

Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

Recommendations for therapy of invasive fungal disease in patients with hematological malignancy or undergoing hematopoietic stem cell transplantation

¹Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki

³Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Aleksander Skotnicki

⁴Katedra i Klinika Hematologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

⁵Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Szpital Uniwersytecki nr 1, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

Słowa kluczowe

kandydoza, aspergiloza, mukormykoza, fuzarioza, scedosporioza

Key words

candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, fusariosis, scedosporiosis

Adres/address:

*Jan Styczyński
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera UMK
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. +48 (52) 585-48-60
fax +48 (52) 585-48-67
jstyczynski@cm.umk.pl

Streszczenie

Inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease* – IFD) jest jednym z najpoważniejszych powikłań infekcyjnych i przyczyn śmiertelności u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, ciężkimi zaburzeniami odporności i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Aktualnie dostępne leki przeciwgrzybicze mające potencjalne zastosowanie w terapii IFD obejmują cztery grupy: polieny (amfoterycyna B), azole (fluconazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol), echinokandyny (kaspofungina, mykafungina, anidulafungina) i antymetabolity (flucytozyna).

Celem tego opracowania jest przedstawienie leków stosowanych w terapii IFD oraz aktualnych zaleceń do ich stosowania wg aktualnych rekomendacji europejskich ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) w zakresie profilaktyki przeciwgrzybiczej i leczenia celowanego w kandydozie, aspergilozie, mukormykozie, fusariozie i scedosporiozie. Lekami pierwszego rzutu w kandydemiach i inwazyjnych kandydozach są echinokandyny, a w inwazyjnej aspergilozie worykonazol i lipidowe formy amfoterycyny B. Natomiast w mukormykozach obowiązuje jednoczesna kontrola choroby podstawowej, chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia oraz leczenie przeciwgrzybicze lipidowymi formami amfoterycyny B lub pozakonazolem. W leczeniu grzybic zaliczanych do tzw. hialohyfomykoz, czyli fuzariozy i scedosporiozy, zalecanymi lekami przeciwgrzybiczymi są liposomalna amfoterycyna B i worykonazol.

Summary

Invasive fungal disease (IFD) is one of the most serious infectious complications and cause of morbidity in patients with hematological malignancies, severe immune deficiencies and in patients after stem cell transplantation. Currently available antifungal drugs used in therapy of IFD include 4 groups: polyens (amphotericin B), azoles (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), echinocandins (caspofungin, micafungin, anidulafungin) and antimetabolites (flucytosine).

The objective of this review is the presentation of drugs used in therapy of IFD and current European guidelines of ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) group for their administration for antifungal prophylaxis and targeted therapy in candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, fusariosis and scedosporiosis. Echinocandines are the first line therapy in candidemia or invasive candidiasis. Voriconazole and lipid forms of am-

photericin B are the first line therapy antifungals in invasive aspergillosis. Primary therapy in invasive mucormycosis consists of control of underlying disease, surgical debridement of infectious site and antifungal therapy with lipid forms of amphotericin B or posaconazole. Recommendations for therapy of invasive hyalohyphomycosis including fusariosis or scedosporiosis, are based on liposomal amphotericin B or voriconazole.

WSTĘP

Inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease* – IFD) jest jednym z najpoważniejszych powikłań infekcyjnych i przyczyn śmiertelności u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, ciężkimi zaburzeniami odporności i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Celem tego opracowania jest przedstawienie leków stosowanych w terapii IFD oraz zaleceń ich stosowania według aktualnych rekomendacji europejskich.

Aktualnie dostępne leki przeciwgrzybicze mające potencjalne zastosowanie w terapii IFD obejmują cztery grupy:

- polieni: amfoterycyna B (AmB), nystatyna,
- azole: I generacji – ketokonazol, flukonazol (FLUK); II generacji – itraconazol (ITRA), worykonazol (WORI), pozakonazol (POZA), rawukonazol (RAWU),
- echinokandyny (Echino): kaspofungina (KASP), mykafungina (MIKA), anidulafungina (ANID),
- antymetabolity: flucytozyna.

Nowe preparaty amfoterycyny B, wprowadzone do użytku klinicznego w ostatniej dekadzie XX wieku, to forma liposomalna (L-AmB, Ambisome), forma kompleksu lipidowego (ABLC, Abelcet) i forma koloidalna (ABCD, Amphocil). W tym ostatnim przypadku zaprzestano jednak produkcji leku w roku 2011. Spośród wymienionych grup leków, w profilaktyce i terapii IFD praktycznie nie mają zastosowania nystatyna i ketokonazol, natomiast rola flucytozyny jest marginalna.

MECHANIZMY I SPEKTRUM DZIAŁANIA LEKÓW ANTYMIKOTYCZNYCH

Podstawowym mechanizmem działania antymikotycznych antybiotyków polienowych jest wiązanie się z ergosterolem błony komórkowej grzybów i powodowanie wzrostu przepuszczalności błony komórkowej. Azole wywierają efekt antymikotyczny poprzez zahamowanie syntezy ergosterolu w błonie komórkowej. Echinokandyny działają na grzyby poprzez blokadę syntezy glikanu ściany komórkowej. Działanie antymetabolitów polega na zaburzeniu syntezy kwasów nukleinowych komórek grzybów. Zakres działania antymikotycznego najważniejszych leków przeciwgrzybiczych przedstawiono w tabeli 1 (1).

Leki przeciwgrzybicze wykazują zróżnicowaną skuteczność wobec poszczególnych szczepów *Candida* (tab. 2) (2) i *Aspergillus fumigatus* (tab. 3) (3), szczególnie że w obrębie tego ostatniego występuje kompleks różnych gatunków *Aspergillus* (sekcja *Fumigati*). Wartości MIC (ang. *minimal inhibitory concentration*) powyżej 2 µg/ml w praktyce oznaczają oporność na dany lek.

Tabela 1. Spektrum przeciwgrzybicze najważniejszych antymikotyków.

Drobnoustrój	AmB	FLUK	ITRA	WORI	POZA	Echino
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+	+	+++
<i>C. krusei</i>	+++	-	+/-	+++	+++	+++
<i>A. fumigatus*</i>	+++	-	+++	+++	+++	++**
<i>A. flavus</i>	+++	-	+++	+++	+++	++**
<i>A. terreus</i>	-	-	++	+++	+++	++**
<i>Fusarium sp.</i>	+/-	-	-	+	+	-
<i>Mucor</i>	++	-	-	-	+	-

*zawiera kompleks różnych gatunków

**statyczne wobec *Aspergillus sp.*

Tabela 2. Naturalna oporność *Candida* na antymikotyki.

Gatunek	AmB	Echino	FLUK	ITRA	WORI	POZA
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	I-R	I-R	I-R	I-R
<i>C. krusei</i>	S	S	R	I-R	S-I-R	S-I-R
<i>C. guilliermondii</i>	S	I	I-R	I-R	S-I-R	S-I-R
<i>C. parapsilosis</i>	S	I	S	S	S	S
<i>C. lusitanae</i>	S-I-R	S	S	S	S	S

S – wrażliwy (*sensitive*); I – pośredni (*intermediate*); R – odporny (*resistant*)

AZOLE

Azole hamują aktywność demetylasy 14- α -lanosterolu, doprowadzając do zatrzymania syntezy ergosterolu błony komórkowej grzyba. Wywierają działanie fungostatyczne na drożdżaki oraz grzybobójcze na grzyby pleśniowe (nowe leki II generacji). Dodatkowo, powodują zahamowanie enzymów cytochromu P450, co skutkuje wieloma interakcjami z innymi lekami. Spektrum działania i wskazania do stosowania azoli przedstawiono w tabeli 4.

TDM (ang. *therapeutic drug monitoring* – monitorowanie stężenia leku) jest zalecane w terapii itraconazolem, worykonazolem i pozakonazolem. Potrzeba monitorowania stężenia azoli w surowicy wynika ze zmiennej farmakokinetyki tych leków. Monitorowanie stężenia terapeutycznego azoli ma dwa zasadnicze cele: zmniejszenie odsetka niepowodzeń terapeutycznych oraz ocenę toksyczności, wchłaniania leku i przestrzegania zasad dawkowania (ang. *compliance*).

Worykonazol charakteryzuje się złożonym profilem kinetycznym. Dostępność biologiczna preparatu doustnego jest zależna od polimorfizmu genu *CYP*

Tabela 3. Wrażliwość sekcji *Fumigati* na antymikotyki.

Gatunek	AmB	ITRA	WORI	RAWU	POZA	KASP	MICA
<i>A. fumigatus</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>A. pseudofischeri</i>	+	-	-	-	+	+	+
<i>A. thermomutans</i>	+	+	-			+	
<i>A. lentulus</i>	-	-/+	-	-/+	+	-	+
<i>A. udagawe</i>	-	+	+			+	
<i>A. viridinutans</i>	+	-	-	-/+	+	+	+
<i>A. fumigati</i> affinis	-/+	-/+	-/+	-/+	+	+	+

Tabela 4. Porównanie spektrum działania i wskazania do stosowania azoli.

Flukonazol	Itrakonazol	Worykonazol	Pozakonazol
<i>Candida</i> (z wyj. <i>C. krusei</i>)	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>
<i>Cryptococcus</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Cryptococcus</i>
	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>
		<i>Scedosporium</i>	<i>Scedosporium</i>
		<i>Fusarium</i>	<i>Fusarium</i>
		<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>Sporothrix schenckii</i>
			<i>Mucormycetes</i>
Dermatofity	Dermatofity <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i>	Dermatofity <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i>	Dermatofity <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i>
Profilaktyka Zakażenia <i>Candida</i> Kryptokokoza	Profilaktyka (w tym CGD)	Zakażenia <i>Aspergillus</i> – I linia Zakażenia <i>Candida</i> – II linia Fuzarioza Scedosporioza	Profilaktyka Mukormykoza – II linia

CGD (ang. *chronic granulomatous disease*) – przewlekła choroba ziarniniakowa

2C19 (rodzina P450), co wiąże się z interakcjami z wieloma lekami. Worykonazol charakteryzuje się szybszą eliminacją leku u dzieci. Zalecane jest monitorowanie stężenia progowego (C-trough), gdyż C-trough > 6 mg/L jest związane ze zwiększoną toksycznością, w tym neurotoksycznością. Optymalne stężenie progowe C-trough wynosi > 2 mg/L i zapewnia skuteczność terapeutyczną w około 80%.

Pozakonazol cechuje zmienne wchłanianie uzależnione od posiłku, a także zmienny metabolizm wątrobowy. Pozakonazol powoduje mniej interakcji i jest lepiej tolerowany niż inne azole. Zalecenia dotyczące podawania pozakonazolu obejmują: przyjmowanie leku wraz z posiłkiem bogatołuszczowym oraz z napojami gazowanymi zakwaszającymi. Wskazane jest odstawienie inhibitorów pompy protonowej. Zalecane stężenia progowe w profilaktyce pierwotnej to > 0,5-0,7 mg/L, w profilaktyce wtórnej > 0,7 mg/L, w terapii > 1,0 mg/L, a w terapii ratującej życie > 1,25 mg/L.

Itrakonazol charakteryzuje się złą rozpuszczalnością w wodzie, złym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, wysokim, > 98% stopniem wiązania z białkami, brakiem eliminacji z moczem, brakiem penetracji do OUN oraz zmiennym metabolizmem wątrobowym. Zalecane stężenie progowe C-trough wynosi > 0,5 mg/L.

Zaleca się stosowanie postaci dożylnych lub doustnej zawiesiny leku.

ANTYBIOTYKI POLIENOWE

Polieny (amfoterycyna B i nystatyna) są lekami destabilizującymi błonę komórkową grzyba. Poprzez wiązanie z ergosterolami doprowadzają do tworzenia por w błonie komórkowej, depolaryzacji błony i wycieku zawartości komórki. Polieny wywierają działanie grzybobójcze, posiadają dużą objętość dystrybucji i są potencjalnie nefrotoksyczne.

Amfoterycyna B ma działanie grzybobójcze, jednocześnie jednak skutkuje działaniami niepożądanymi – uszkadza błonę komórkową ludzkich komórek. AmB wywiera działanie prozapalne, powodując wzrost aktywności TNF-, IL-1 oraz aktywację makrofagów. Spektrum działania przeciwgrzybiczego jest bardzo szerokie i obejmuje następujące gatunki: *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mucormycetes*, *Fusarium*, *Sporothrix schenckii*, dermatofity, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*. Zasadnicze zastosowanie AmB obejmuje następujące wskazania: zakażenia *Candida*, zakażenia *Aspergillus*, mukormykozy.

Obecnie stosowane są pochodne lipidowe AmB. Charakteryzują się one właściwościami, które przyczyniają się do mniejszej toksyczności, przy zachowaniu

skuteczności porównywalnej z dezoksycholanem amfoterycyny (D-AmB), tj. klasyczną postacią leku. Formy lipidowe nie działają bezpośrednio toksycznie na komórki ssaków; wiążą się z receptorami HDL (ang. *high density lipoproteins*), których jest mało w komórkach kanalików nerkowych – stąd mniejsza toksyczność niż D-AmB. W trakcie ich stosowania, ze względu na ryzyko hipokaliemii, konieczna jest jednak kontrola elektrolitów. Wiązanie leku z lipidem poprawia kinetykę leku przez powolne uwalnianie, a jednocześnie ułatwia wychwyt przez krążące monocyty i fagocyty, co sprzyja transportowi do ogniska zakażenia. Formy lipidowe w miejscu zakażenia są tak samo toksyczne dla komórek grzyba jak forma konwencjonalna, bardzo dobrze penetrują do wątroby, śledziony i płuc (w płucach ABLC osiąga wyższe stężenie niż L-AmB, natomiast w OUN jest odwrotnie). Preparaty lipidowe osiągają natomiast stosunkowo niskie stężenia w moczu. Zaleca się stosowanie preparatów lipidowych AmB we wlewie 2-4-godzinny; nie należy wydłużać czasu wlewu, gdyż może to zmniejszyć skuteczność leku, a jednocześnie nie przyczynia się do zmniejszenia występowania objawów niepożądanych. Istniejące dane kliniczne sugerują, że L-AmB jest najlepiej tolerowanym preparatem lipidowym AmB i powoduje najmniej objawów niepożądanych (4). Porównanie parametrów farmakologicznych preparatów AmB przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Porównanie niektórych właściwości preparatów amfoterycyny B.

Parametr	D-AmB	ABLC	L-AmB
Wielkość cząsteczki [μm]	0,05	0,12-0,14	0,08
Dawkowanie [mg/kg]	1,0	5-7,5	3-5-10
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	2,9	1,7	58
AUC	36	14	713
VD	1,1	131	0,22
Cl [L/h/kg]	0,028	0,476	0,017
t 1/2 [h]	39	6-18	7-10

C_{max} [$\mu\text{g/ml}$] – stężenie maksymalne; AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu; VD – objętość dystrybucji; Cl [L/h/kg] – klirens; t 1/2 [h] – biologiczny okres półtrwania

Nystatyna jest również antybiotykiem polienowym. Jest to lek nierozpuszczalny w wodzie i nie wchłania się z przewodu pokarmowego, stosowany doustnie lub miejscowo. Spektrum działania tego leku obejmuje następujące grzyby: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococ-*

cus, *Blastomyces* oraz *Histoplasma*. Wskazania do stosowania nystatyny obejmują profilaktykę i terapię grzybic powierzchniowych skóry i błon śluzowych.

ANTYMETABOLITY: FLUCYTOZYNA

W komórkach grzyba przekształcana do 5-fluorouracylu, powodując zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych grzyba. Spektrum działania flucytozyny obejmuje: *Candida* (z wyjątkiem *C. krusei*), *Torulopsis* oraz *Cryptococcus* sp. Ponieważ używanie flucytozyny wiąże się z szybkim narastaniem oporności, powinna być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciugrzybicznymi, np. AmB, gdyż występuje wówczas synergizm działania poprzez ułatwioną penetrację flucytozyny do komórki grzyba.

Wskazania do stosowania flucytozyny obejmują ciężkie zakażenia *Candida* lub *Cryptococcus* w skojarzeniu z amfoterycyną oraz zakażenia układu moczowego o etiologii *Candida* w monoterapii. Typowe dawkowanie to 25-150 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych *p.o.* lub *i.v.* Lek nie wymaga modyfikacji dawkowania w przypadku niewydolności wątroby, natomiast modyfikacja dawek jest konieczna w niewydolności nerek, gdyż lek wydalany jest z moczem w formie niezmiennionej. Objawem niepożądanym stosowania flucytozyny jest supresja szpiku.

ECHINOKANDYNY

Grupa echinokandyn obejmuje trzy leki stosowane wyłącznie dożylnie: kaspofunginę, mykafunginę i anidulafunginę. Echinokandyny są inhibitorami ściany komórkowej, a ich działanie polega na blokadzie syntezy ściany komórkowej i powodowaniu lizy osmotycznej. Wywierają działanie grzybobójcze wobec *Candida*, jednak przy niskiej aktywności wobec *C. parapsilosis*, oraz działanie grzybostatyczne wobec *Aspergillus* sp. Nie posiadają aktywności wobec *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Mucormycetes* oraz *Scedosporium*. Wykazują niewiele interakcji lekowych, są dobrze tolerowane przez pacjentów i powodują niewiele działań niepożądanych. Dobrze penetrują do biofilmu *Candida*, natomiast słabo do OUN, gałki ocznej i moczu. Właściwości farmakokinetyczne echinokandyn pokazano w tabeli 6. Wskazania do stosowania echinokandyn to głównie pierwsza linia terapii zakażeń *Candida*, w tym opornych na azole, oraz druga linia terapii zakażeń *Aspergillus*. Aktywność echinokandyn jest podobna dla szczepów wrażliwych i opornych na flukonazol.

Tabela 6. Właściwości farmakokinetyczne echinokandyn u dorosłych.

Antymikotyk	Dawka dobową	Stężenie maks. [mg/L] w surowicy	t 1/2 [h]	% wiązania z białkami	Modyfikacja dawkowania
Kaspofungina	70 mg LD 50 mg MD	10	9-11	97%	NN – nie NW – tak
Mykafungina	150 mg 100 mg 50 mg	16 10 5	13-15	99%	NN – nie NW – nie
Anidulafungina	200 mg LD 100 mg MD	7-8	24-40	84%	NN – nie NW – nie

LD – dawka nasycająca; MD – dawka podtrzymująca; NN – niewydolność nerek; NW – niewydolność wątroby

STRATEGIA LECZENIA PRZECIWGRZYBICZEGO

Strategie leczenia przeciwgrzybiczego obejmują: profilaktykę (pierwotną i wtórną), leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające, leczenie celowane (po identyfikacji patogenu i określeniu MIC) oraz terapię ratującą. W Europie najważniejsze zasady postępowania w IFD opracowano w ramach projektu ECIL (European Conference on Infections in Leukemia).

Poziomy rekomendacji przyjęte w ostatniej aktualizacji ECIL-5 z roku 2013 przedstawiają się następująco: A – mocna rekomendacja, B – umiarkowana rekomendacja, C – słaba rekomendacja. Natomiast moc dowodów jest określana jako: I – dowody poparte randomizowanym badaniem klinicznym, II – dowody z innych wiarygodnych badań, III – dowody z doświadczeń klinicznych i opinii ekspertów.

Profilaktyka

Profilaktyka pierwotna jest zalecana w dwóch sytuacjach: w terapii AML (ang. *acute myeloblastic leukemia* – ostra białaczka mieloblastyczna) oraz u pacjentów poddawanych allo-HSCT.

Podstawowymi lekami zalecanymi w profilaktyce IFD u pacjentów w trakcie terapii AML są azole (tab. 7). Wykazano, że w AML profilaktyka zmniejsza częstość IFD i śmiertelność. Najniższą częstość udokumentowanych lub potwierdzonych IFD wykazano po stosowaniu pozakonazolu: 1,7-4,6%, co stanowi istotną redukcję zakażeń z przełamania w porównaniu ze stosowaniem flukonazolu lub itraconazolu (5). U pacjentów, u których stosowano profilaktykę azolami aktywnymi wobec grzybów pleśniowych, nie należy stosować tej grupy leków w terapii.

U pacjentów poddawanych allo-HSCT, profilaktyka obejmuje dwa możliwe etapy: okres neutropenii oraz okres GVHD (ang. *graft-versus-host disease* – choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi). Ten ostatni wymaga złożonego leczenia immunosupresyjnego. **Wykazano, że zastosowanie pozakonazolu u pacjentów z GVHD znacząco redukuje rozwój IFD w porównaniu z flukonazolem** (6). Jednocześnie, nie wykazano znamienych statystycznych różnic w skuteczności profilaktyki oraz przeżycia całkowitego u pacjentów, którym podawano worykonazol, flukonazol lub itraconazol, chociaż nieznacznie lepsze wyniki uzyskano dla worykonazolu (7), a dodatkowo stwierdzono złą tolerancję itraconazolu przez część pacjentów (8). Aktualne rekomendacje przez stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów poddawanych allo-HSCT w fazie neutropenii oraz w fazie GVHD przedstawiono w tabeli 8. Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej od pierwszego dnia chemioterapii do dnia +100 po allo-HSCT, a u pacjentów z GVHD – do czasu zakończenia terapii immunosupresyjnej. Ze względu na silne interakcje, nie zaleca się podawania worykonazolu jednocześnie z chemioterapią kondycjonującą.

Tabela 7. Rekomendacje w zakresie profilaktyki pierwotnej IFD w trakcie intensywnej chemioterapii AML wg ECIL-5.

Lek i dawkowanie	Rekomendacja	Uwagi
Pozakonazol LD D1: 300 mg q12; tabl. 300 mg q24 zaw. 200 mg q8	AI	Gdy duża częstość IMD. Ograniczone wskazania do TDM.
Flukonazol 400 mg q24	BI	Tylko, gdy mała częstość IMD. Zalecane monitorowanie GM i HRCT.
Itrakonazol zawiesina 2,5 mg/kg q12	BI	Gdy duża częstość IMD. Zalecany TDM.
Worykonazol 200 mg q12	BII	Gdy duża częstość IMD. Zalecany TDM. Brak danych w profilaktyce AML/MDS, dane ekstrapolowane z allo-HSCT.
Echinokandyny	CII	Nie występują dane dotyczące skuteczności i tolerancji.
L-AmB, ABLC	CII	Nie występują dane dotyczące dawki, częstości, czasu stosowania oraz skuteczności i tolerancji.
L-AmB w aerozolu	BI	Tylko w skojarzeniu z flukonazolem p.o.
D-AmB i.v.	All przeciwko stosowaniu	
D-AmB w aerozolu	AI przeciwko stosowaniu	

IMD – inwazyjna choroba grzybicza o etiologii pleśniowej (ang. *invasive mould disease*); LD – dawka nasycająca; GM – galaktomannan; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; MDS – zespół mielodysplastyczny

Tabela 8. Rekomendacje w zakresie profilaktyki IFD w allo-HSCT wg ECIL-5.

Lek	Przed wszczepieniem – niskie ryzyko IMD	Przed wszczepieniem – wysokie ryzyko IMD	GVHD
Flukonazol	AI	AIII przeciwko	AIII przeciwko
Itrakonazol	BI	BI	BI
Worykonazol	BI	BI	BI
Pozakonazol zawiesina/ tabletki	BII	BII	AI
Mykafungina	BI	CI	CII
Kaspofungina/ anidulafungina	Brak danych	Brak danych	Brak danych
LAMB	CII	CII	CII
AMB w aerozolu + flukonazol	CIII	BII	Brak danych

Terapia celowana

KANDYDEMIA I INWAZYJNA KANDYDOZA

Lekami z wyboru w terapii kandydemii i inwazyjnej kandydozy, zarówno przed identyfikacją, jak i po identyfikacji gatunku *Candida*, są preparaty z grupy

echinokandyn, przy czym kaspofungina i mykafungina mają zazwyczaj najwyższe rekomendacje, z wyjątkiem zakażenia *C. parapsilosis* (tab. 9 i 10). Mykafungina jest tak samo skuteczna jak kaspofungina i L-AmB w inwazyjnej kandydozie zarówno u pacjentów bez nowotworów (n = 942), jak i z chorobami nowotworowymi (n = 359), w tym z neutropenią (9). Metaanaliza siedmiu randomizowanych badań klinicznych, obejmujących 1915 pacjentów z inwazyjną kandydozą, w tym 9% z neutropenią, wykazała, że 30-dniowa śmiertelność po zastosowaniu echinokandyn vs. inne leki przeciwgrzybicze jest znamiennej niższa (27 vs. 36%, p = 0,001). W analizie wielowariantowej śmiertelność 30-dniowa była mniejsza w przypadku stosowania echinokandyn i usunięcia CVC (cewnik centralny), natomiast podeszły wiek, wysoki APACHE II, leczenie immunosupresyjne i zakażenie *Candida tropicalis* zwiększały ryzyko zgonu (10).

Tabela 9. Rekomendacje w zakresie terapii kandydemii u pacjentów przed identyfikacją gatunku wg ECIL-5.

Lek	Populacja ogólna	Pacjenci hematologiczni
Kaspofungina	AI	BII → AII
Mykafungina	AI	BII → AII
Anidulafungina	AI	BII → AIII
L-AmB	AI	BII → AII
ABLC	BII	BII
D-AmB	AI → CI	CIII → CII
Flukonazol ^{1,2}	AI	CIII
Worykonazol ²	AI	BII

¹Nie stosować u ciężko chorych pacjentów

²Nie stosować, jeśli wcześniej ekspozycja na azole

→ oznacza zmianę rekomendacji w stosunku do poprzedniej wersji

Tabela 10. Rekomendacje w zakresie terapii kandydemii u pacjentów hematologicznych w zależności od gatunku wg ECIL-5.

Kandydemia	Leki i rekomendacje
<i>C. albicans</i>	Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Flukonazol (CIII), Worykonazol (CIII)
<i>C. glabrata</i>	Echinokandyny (AII); anidulafungina – AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII)
<i>C. krusei</i>	Echinokandyny (AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Worykonazol (CIII)
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol (AIII) L-AmB (BII), ABLC (BII), D-AmB (CII) Echinokandyny (BIII) Worykonazol (CIII)

REKOMENDACJE W ZAKRESIE USUNIĘCIA CEWNIKA CENTRALNEGO

W przypadku rozpoznania kandydemii, zalecane jest usunięcie CVC zarówno u pacjentów niehematologicznych (AII), jak i u pacjentów hematologicznych, przy czym obecna rekomendacja jest silniejsza niż wcześniejsze (tj. z BIII → BII). Jeśli usunięcie CVC nie jest możliwe, preferowane jest leczenie echinokandyną lub lipidową formą AmB (rekomendacja BIII).

Aktualnie zaniechano konieczności bezwzględnego usuwania CVC w przypadku zakażenia *C. parapsilosis*. Uważa się jednak, że szybkie usunięcie CVC związane jest z mniejszą śmiertelnością (10, 11).

Inwazyjna aspergilloza

Leczeniem z wyboru w inwazyjnej aspergillozie (ang. *invasive aspergillosis* – IA) jest worykonazol. Natomiast w przypadku nietolerancji worykonazolu lub terapii z użyciem worykonazolu w okresie poprzedzającym rozpoznanie IA, zalecane jest zastosowanie preparatów lipidowych AmB (tab. 11).

W terapii drugiej linii, czyli terapii ratunkowej IA, po niepowodzeniu w zastosowaniu worykonazolu istnieje szereg opcji o rekomendacji BII (tab. 12).

Tabela 11. Rekomendacje w zakresie terapii I linii w IA wg ECIL-5.

Lek	Rekomendacje	Uwagi
Worykonazol	AI	D1: 2 x 6 mg/kg; następnie 4 mg/kg (leczenie początkowo p.o.: CIII)
L-AmB	BI	3 mg/kg (bardziej skuteczne niż 10 mg/kg)
ABLC	BII	5 mg/kg
Kaspofungina	CII	
Itrakonazol	CIII	
Worykonazol + anidulafungina	CI	
Inne skojarzenia	CIII	
D-AmB	AI – przeciw stosowaniu	

Tabela 12. Rekomendacje w zakresie terapii II linii w IA wg ECIL-5.

Lek	Rekomendacje	Uwagi
L-AmB	BIII → BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
ABLC	BIII → BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
Kaspofungina	BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
Itrakonazol	CIII	Dane niewystarczające
Pozakonazol	BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
Worykonazol	BII	Jeśli nie stos. w I rzucie
Leczenie skojarzone	CII → BII	Różne bad., nierandomizowane

→ oznacza zmianę rekomendacji w stosunku do poprzedniej wersji

Mukormykoza

Podstawą terapii pierwszej linii w mukormykozach jest kontrola choroby podstawowej oraz chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia. W zakresie terapii przeciwgrzybiczej w pierwszej linii zalecane są tylko lipidowe preparaty AmB w dużych dawkach (tab. 13).

W leczeniu ratunkowym w mukormykozach, rekomendacje ECIL-5 nadal podkreślają konieczność jednoczesnej terapii p/grzybiczej, kontrolę choroby podstawowej

Tabela 13. Rekomendacje w zakresie terapii mukormykozy I linii wg ECIL-5.

Lek	Rekomendacje	Uwagi
Leczenie musi obejmować terapię p/grzybiczą, kontrolę choroby podstawowej i chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia: All		
Kontrola choroby podstawowej	All	Kontrola cukrzycy. Hematopoetyczne czynniki wzrostu w neutropenii. Odstawienie lub zmniejszenie dawek steroidów. Redukcja leczenia immunosupresyjnego.
Chirurgia: – postać nosowo-oczno-mózgowa – zajęcie tkanek miękkich – zlokalizowane zmiany płucne – postać rozsiana	All All BIII CIII	
L-AmB	BII	W zakażeniu OUN i w niewydolności nerek preferowany L-AmB.
ABLC	BII	
D-AmB	CII	
Pozakonazol	CIII	Brak danych, by zalecać w terapii I rzutu; można zastosować, gdy AmB absolutnie przeciwwskazana.
Leczenie skojarzone	CIII	
Komora hiperbaryczna	CIII	

i leczenie chirurgiczne ogniska zakażenia (All). Rekomendowanym lekiem II linii jest pozakonazol (BII); rozważyć można leczenie skojarzone (BIII) lipidowej postaci AmB z kaspofunginą (BIII) lub lipidowej postaci AmB z pozakonazolem (BIII). Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie leczenia chelatującego (12).

W leczeniu podtrzymującym w mukormykozach lub w przypadku nietolerancji leczenia I rzutu zalecany jest pozakonazol (BII). Jeśli to możliwe, można dołączyć ten lek już do leczenia I rzutu przez okres co najmniej 5 dni, aby uzyskać odpowiednie stężenia terapeutyczne. Należy też rozważyć stosowanie TDM.

Hialohyfumykozy

Leczenie innych rzadkich inwazyjnych grzybic pleśniowych zaliczanych do tzw. hialohyfumykoz, czyli fuzariozy i scedosporiozy, jest trudne do objęcia rekomendacjami, gdyż ilość dowodów w literaturze jest niewielka. Aktualne rekomendacji ECIL-5 przedstawiono w tabeli 14.

PROFILAKTYKA ŚRODOWISKOWA

Niezmiernie ważnym elementem profilaktyki przeciwgrzybiczej jest profilaktyka nefarmakologiczna. Jednym z podstawowych elementów tej profilaktyki jest higiena rąk. Na podstawie przeprowadzonych analiz szacuje się, że przestrzeganie higieny rąk w oddziałach hematologicznych przez personel medyczny jest samoistnie realizowane w 26% w Turcji (dane z 2005 r.), a podczas bezpośredniej obserwacji przez 84,5% w Brazylii (dane z 2013 r.). Dane z USA pokazują odpowiednie wskaźniki na samoistną realizację w 36,3% przypadków, a po zainstalowaniu alarmu

Tabela 14. Rekomendacje w zakresie terapii innych rzadszych zakażeń grzybami pleśniowymi.

Zakażenie i terapia	Rekomendacje
<i>Fusarium</i> sp. L-AmB Worykonazol Pozakonazol ABLC	BII BII BIII BIII
<i>Scedosporium apiospermum</i> L-AmB Worykonazol Pozakonazol	BIII BIII BIII
<i>Scedosporium prolificans</i> Worykonazol + terbinafina L-AmB	CIII CIII
<i>Trichosporon</i> sp. Worykonazol Pozakonazol	BIII CIII

– w 70,1% przypadków (13). Dane z Polski z 2012 roku pokazują, że średnia ilość dezynfekcji rąk wynosi 5,9 dezynfekcji/osobodzień i jest dwukrotnie niższa niż w krajach Unii Europejskiej.

Allo-HSCT i intensywne leczenie chorych na AML powinno być prowadzone w salach izolacyjnych wyposażonych w filtry HEPA lub z laminarnym przepływem, zapewniające oczyszczenie powietrza z zarodników grzybów pleśniowych. Powietrze na takich salach powinno być badane mikrobiologicznie (14, 15). W okresie neutropenii prowadzi się ponadto dietę z wykluczeniem surowych produktów. Chorzy stosujący leczenie immunosupresyjne po wyjściu ze szpitala powinni otrzymać instrukcje, jak zmniejszyć ryzyko zakażeń grzybiczych (16).

PIŚMIENNICTWO

- Nucci M: Use of antifungal drugs in hematology. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34: 383-391.
- Arendrup MC: Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 445-452.
- Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A et al.: *Aspergillus* section *Fumigati*: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1244-1251.

4. Tollemar J, Klingspor L, Ringden O: Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (suppl. 2): 68-79.
5. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al.: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-359.
6. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al.: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-347.
7. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ et al.: Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 5111-5118.
8. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC et al.: Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155: 318-327.
9. Cornely OA, Marty FM, Stucker F et al.: Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease. *Mycoses* 2011; 54: e838-847.
10. Andes DR, Safdar N, Baddley JW et al.: Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-1122.
11. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E et al.: Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 206-213.
12. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV et al.: The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 715-722.
13. Venkatesh AK, Lankford MG, Rooney DM et al.: Use of electronic alerts to enhance hand hygiene compliance and decrease transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus* in a hematology unit. *Am J Infect Control* 2008; 36: 199-205.
14. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al.: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 453-455.
15. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al.: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.
16. Ariza-Heredia EJ, Kontoyiannis DP: Our recommendations for avoiding exposure to fungi outside the hospital for patients with haematological cancers. *Mycoses* 2014; 57: 336-341.

otrzymano/received: 07.05.2015
zaakceptowano/accepted: 22.05.2015