

©Borgis

Jerzy R. Kowalczyk<sup>1</sup>, Maria J. Stefaniak<sup>1</sup>, Krzysztof Kałwak<sup>2</sup>, Michał Matysiak<sup>3</sup>, Tomasz Szczepański<sup>4</sup>,  
\*Jan Styczyński<sup>5</sup>

## Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej

### Standards of diagnostic and therapeutic management of invasive fungal disease in children: recommendations of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej,

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Szczepański

<sup>5</sup>Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum

im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

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

#### Słowa kluczowe

inwazyjne zakażenia grzybicze,  
inwazyjna choroba grzybicza,  
diagnostyka, profilaktyka, terapia, dzieci

#### Keywords

invasive fungal infections, invasive  
fungal disease, diagnostics, prophylaxis,  
therapy, children

#### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Jan Styczyński

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

– Collegium Medicum

im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz

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

jstyczynski@cm.umk.pl

#### Streszczenie

Inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease* – IFD) jest jednym z najpoważniejszych powikłań terapii chorych w stanie immunosupresji. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych, zaburzeń odporności i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Pojawienie się IFD może zniweczyć efekt wcześniejszego leczenia i przyczynić się do niepowodzenia terapii choroby podstawowej, a jej leczenie jest obciążone znacznym kosztem ekonomicznym i ryzykiem terapeutycznym. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), w oparciu o rekomendacje pediatrycznej grupy ECIL-4, opracowała standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakażeniach grzybami inwazyjnymi u dzieci i przedstawia je w tej pracy jako rekomendacje PTOHD dla polskich ośrodków pediatrycznych zajmujących się leczeniem pacjentów w immunosupresji. Przyjęto poziomy rozpoznania IFD (możliwa, prawdopodobna i potwierdzona) oraz rodzaje terapii (profilaktyka, terapia empiryczna i celowana) zgodnie z międzynarodową klasyfikacją EORTC/MSG. Do grupy wysokiego ryzyka rozwoju IFD zaliczono wszystkich pacjentów poddawanych terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ciężkiej anemii aplastycznej, przewlekłej choroby ziarniniakowej, ciężkiego złożonego niedoboru odporności oraz u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych. U tych pacjentów rekomenduje się stosowanie profilaktyki, opartej na preparatach azolowych lub mykafunginie. W terapii empirycznej IFD zaleca się stosowanie kaspofunginy lub liposomalnej/lipidowej postaci amfoterycyny B. W pracy przedstawiono szczegółowe zalecenia dotyczące pierwszej i drugiej linii terapii celowanej w inwazyjnej kandydozie, aspergillozie i mukormykozie oraz zasady dawkowania leków przeciwgrzybiczych u dzieci.

#### S u m m a r y

Invasive fungal disease (IFD) is one of the most serious complications of therapy in patients with immune suppression. It particularly reflects to patients treated for malignant diseases, immune deficiencies and undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Development of IFD can abrogate the effect of previous therapy and contribute to dismal outcome of underlying disease. Treatment of IFD is also burdened with high costs and thera-

peutic risk of failure. Working Group of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology (Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej – PTOHD), based on pediatric ECIL-4 guidelines, prepared recommendations for strategy of diagnostic and therapeutic management of invasive fungal infections in children. This paper presents these recommendations as standards of PTOHD for children in immune suppression treated in Polish pediatric centers. Levels of diagnosis of IFD (possible, probable and proven) and antifungal management (prophylaxis, empirical and targeted therapy) were accepted according to international EORTC/MSG criteria. All patients treated for acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, severe aplastic anemia, chronic granulomatous disease, severe combined immunodeficiency or patients after allogeneic stem cell transplantation were included as high risk groups of development of IFD. For those patients, antifungal prophylaxis is recommended, based on azoles or mycalfungin. In empirical therapy, caspofungin or liposomal/lipid formulas of amphotericin B are recommended. In these paper, detailed guidelines for first and second line targeted therapies for invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis, as well as principles of recommended dosages of antifungals in pediatrics are presented.

## WYKAZ SKRÓTÓW

- IFD – inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease*)  
 HSCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*)  
 GVHD – choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*)  
 GM – galaktomannan  
 CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)  
 HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution CT*)  
 MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)  
 AmB – amfoterycyna B  
 LAmB – liposomalna amfoterycyna B  
 ABLC – kompleks lipidowy amfoterycyny B  
 PMRDZ – płyn mózgowo-rdzeniowy  
 OUN – ośrodkowy układ nerwowy  
 BAL – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. *bronchio-alveolar lavage*)  
 ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*)  
 AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloblastic leukemia*)  
 SAA – ciężka anemia aplastyczna (ang. *severe aplastic anemia*)  
 CGD – przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. *chronic granulomatous disease*)  
 SCID – ciężki złożony niedobór odporności (ang. *severe combined immunodeficiency*)

## WSTĘP

W ostatnich 20 latach nastąpił istotny rozwój wiedzy w zakresie inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD) w hematologii, onkologii, immunologii i transplantologii. Jest to związane z istotnymi zmianami w zakresie czynników ryzyka (bardziej intensywne leczenie, nowe technologie terapeutyczne, dłuższe przeżycie pacjentów), epidemiologii (wzrost liczby zakażeń związany ze zwiększeniem czynników ryzyka), postępu diagnostycznego (rozwój metod nieinwazyjnych i inwazyjnych) i terapeutycznego (pojawienie się nowych leków oraz badań porównawczych). Efektem tego postępu jest pojawienie się szeregu

rekomendacji dotyczących postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Ze względu na mnogość opracowań rekomendacyjnych, ich ukierunkowanie głównie na pacjentów dorosłych oraz specyfikę naszego kraju, grupa robocza Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) opracowała rekomendacje dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla dziecięcych ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej oraz ośrodków przeszczepiania komórek krwiotwórczych.

## METODYKA

Grupa robocza pod przewodnictwem Konsultanta Krajowego z dziedziny onkologii i hematologii dziecięcej dokonała adaptacji istniejących rekomendacji z zakresu IFD u dzieci, opierając się na: wytycznych pediatrycznej grupy ECIL4 (1), istniejących rekomendacjach dla pacjentów dorosłych oraz doświadczeniach wynikających z krajowych realiów pracy Konsultanta Krajowego i praktyki klinicznej w pediatrycznych ośrodkach onkohematologicznych i transplantacyjnych, popartych wnioskami wynikającymi z obrad Wiosennej Szkoły Zakażeń.

## GRUPY RYZYKA

W oparciu o dane grupy ECIL4 (1) oraz aktualne dane epidemiologiczne z polskich ośrodków (2), grupa robocza PTOHD przyjęła, że ryzyko IFD jest wysokie u wszystkich pacjentów poddawanych terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), ostrej białaczki szpikowej (AML), zespołu mielodysplastycznego (MDS), ciężkiej anemii aplastycznej (SAA), przewlekłej choroby ziarniniakowej (CGD), ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID) oraz u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Natomiast niskie ryzyko IFD występuje u pacjentów po przeszczepieniu autologicznym komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) oraz u chorych poddawanych chemioterapii z powodu pozostałych chorób nowotworowych (tab. 1).

**Tab. 1.** Grupy ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej

Ryzyko wysokie	ALL, AML, SAA, MDS, CGD, SCID, allo-HSCT
Ryzyko niskie	Auto-HSCT; chorzy poddawani chemioterapii z powodu pozostałych chorób nowotworowych

Dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju IFD u pacjentów z grup ryzyka są: neutropenia > 10 dni, sterydoterapia

w dawce co najmniej 0,3 mg/kg/dobę przez okres co najmniej 3 tygodni, terapia immunosupresyjna prowadzona aktualnie lub w ciągu poprzedzających 90 dni (3).

### DEFINICJE POSTACI INWAZYJNEJ CHOROBY GRZYBICZEJ

W zależności od poziomu rozpoznania, aktualnie obowiązuje podział IFD na postać: potwierdzoną (ang. *proven*), prawdopodobną (ang. *probable*) i możliwą (ang. *possible*) (tab. 2) (3).

**Tab. 2.** Definicje inwazyjnej choroby grzybiczej

Poziom rozpoznania	Definicja (określenie)
Potwierdzone (udokumentowane, pewne)	Inwazyjne zakażenie grzybicze ma miejsce w przypadku stwierdzenia obecności grzybicy inwazyjnej w badaniu histologicznym; lub pozytywna hodowla z materiału pobranego z miejsc fizjologicznie jałowych lub dodatniego posiewu krwi.
Prawdopodobne	Inwazyjne zakażenie grzybicze może być rozpoznawane w przypadku jednoczesnej obecności kryteriów klinicznych i kryteriów mikrobiologicznych IFD (tab. 3) u pacjenta z czynnikami ryzyka.
Możliwe	Inwazyjne zakażenie grzybicze jest rozpoznawane w przypadku obecności kryteriów klinicznych lub kryteriów mikrobiologicznych IFD (tab. 3) u pacjenta z czynnikami ryzyka.

Rozpoznanie pewne można postawić jedynie w sytuacjach (3):

1. Zakażeń drożdżakowych: histologiczne, cytologiczne lub mikroskopowe potwierdzenie obecności patogenu w materiale pobranym biopsyjnie z tkanki fizjologicznie jałowej; obecności patogenu w hodowli materiału pobranego z tkanki fizjologicznie jałowej (w tym posiew krwi oraz posiew z cewnika naczyniowego do 24 godzin od jego założenia) u pacjenta z objawami klinicznymi lub radiologicznymi; obecność antygenu *Cryptococcus* w PMRDZ.
2. Zakażeń grzybami pleśniowymi: histologiczne, cytologiczne lub mikroskopowe potwierdzenie obecności patogenu w materiale pobranym biopsyjnie z tkanki fizjologicznie jałowej; obecności patogenu w hodowli materiału pobranego z tkanki fizjologicznie jałowej (w tym posiew krwi, ale nie posiew materiału z BAL, zatok przynosowych lub moczu) u pacjenta z objawami klinicznymi lub radiologicznymi.

### DIAGNOSTYKA

O obecności IFD świadczą dane kliniczne i dane mikrobiologiczne. Dane kliniczne i mikrobiologiczne występujące u pacjenta z grupy ryzyka, z czynnikami ryzyka, z klinicznymi objawami infekcji wyszczególniono w tabeli 3.

Dane mikrobiologiczne mogą być uzyskane w postaci pozytywnego wyniku badania histologicznego, markerów serologicznych i posiewów.

#### Markery grzybicze

W chwili obecnej jedynym markerem, który w warunkach polskich jest użytecznym w diagnostyce IFD,

**Tab. 3.** Objawy kliniczne i mikrobiologiczne świadczące o możliwości IFD

Dane kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sugestywny obraz radiologiczny: HRCT płuc, CT/MRI zatok, CT/MRI brzucha, MRI OUN (badanie USG nie jest wystarczające),</li> <li>– i/lub gorączka neutropeniczna nieustępująca lub nawracająca pomimo co najmniej 96-godzinnej empirycznej, szerokospektralnej antybiotykoterapii,</li> <li>– i/lub obraz kliniczny wstrząsu septycznego u pacjenta w neutropenii.</li> </ul>
Dane mikrobiologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Markery (galaktomannan),</li> <li>– i/lub badanie hist-pat w kierunku grzybów: dodatnie,</li> <li>– i/lub posiew krwi i/lub materiału biologicznego z miejsc pierwotnie jałowych w kierunku grzybów.</li> </ul>

jest galaktomannan (GM). Zalecane jest badanie w kierunku obecności GM w surowicy. Opcjonalnie, o ile jest to możliwe i klinicznie uzasadnione, również w innych płynach ustrojowych (PMRDZ, rzadziej płyn z opłucnej, płyn stawowy itp.). Wynikiem dodatnim GM w krwi lub PMRDZ jest miano  $\geq 0,5$  w dwóch kolejnych badaniach lub  $\geq 0,7$  w jednym badaniu; natomiast w BAL wynikiem dodatnim jest miano  $> 1,0$ .

Zaleca się oznaczenie GM metodą immunoenzymatyczną (EIA) (4). Wówczas można stosować powszechnie uznane wartości graniczne. GM może być fałszywie dodatni przy stosowaniu preparatu piperacyliny/tazobaktamu, chociaż nowe dane nie potwierdzają tego zjawiska (5). GM może być fałszywie ujemny u pacjentów otrzymujących profilaktykę p/grzybom pleśniowym. U tych pacjentów wynik ujemny GM nie wyklucza zakażenia grzybiczego.

Wartość mannanu w diagnostyce IFD jest niewielka ze względu na wątpliwości interpretacyjne, zwłaszcza przy braku jednoczesnego oznaczenia obecności przeciwciał anty-mannan (6). Wartościowym markerem jest natomiast beta-D-glukan (BDG), który jednoznacznie potwierdza obecność różnych postaci IFD (aspergillozy, kandydozy, fusariozy), chociaż ich nie różnicuje (4, 7). Badanie to jest jednak aktualnie niedostępne w Polsce. Z kolei badanie PCR w kierunku obecności grzybów ciągle nie jest wystandaryzowane i dlatego nie może być rekomendowane.

#### Posiewy

Zalecane jest wykonanie posiewu krwi i/lub materiału biologicznego z miejsc pierwotnie jałowych w kierunku grzybów (8). Takimi miejscami są: PMRDZ, płuca, opłucna, płyn stawowy; natomiast takimi miejscami nie są: skóra, nos, jama ustna i przewód pokarmowy (3). W przypadku dodatniego wyniku posiewu, należy dążyć do uzyskania mykogramu.

### PROFILAKTYKA IFD

#### Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka

Należy stosować profilaktykę pierwotną u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (tab. 1), która swoim dzia-

laniem obejmować będzie grzyby pleśniowe. Lekiem z wyboru jest doustny pozakonazol, który dawkuje się według schematu zaproponowanego przez Welzen i wsp. (tab. 4) (9). W czasie stosowania pozakonazolu nie zaleca się równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku konieczności zastosowania alkaloidów Vinca niezbędne jest czasowe odstawienie azolu (badania amerykańskie wskazują możliwość podania pozakonazolu w odstępie 24 godzin, ale nie jest to jeszcze potwierdzone). W czasie stosowania mykafunginy należy monitorować funkcję wątroby. Można również rozważyć zastosowanie flukonazolu, jednak trzeba pamiętać o jego skuteczności jedynie w profilaktyce infekcji *Candida albicans* (tab. 5). Aby móc zastosować flukonazol, pacjenci muszą spełnić dwa warunki: 1. nie mogą być skolonizowani *Candida non-albicans* (np. *C. glabrata*, *C. kruzei*); 2. konieczne jest monitorowanie galaktomannanu 2 x w tygodniu z uwagi na brak aktywności flukonazolu wobec grzybów pleśniowych.

**Tab. 4.** Dawkowanie pozakonazolu doustnie u dzieci o masie ciała < 40 kg

Masa ciała (kg)	Dawkowanie w mg	Dawkowanie w ml
10-14	2 x 120 mg	2 x 3 ml
15-19	2 x 160 mg	2 x 4 ml
20-24	2 x 200 mg	2 x 5 ml
25-29	2 x 220 mg	2 x 5,5 ml
30-34	2 x 260 mg	2 x 6,5 ml
35-39	2 x 280 mg	2 x 7 ml
≥ 40	2 x 300 mg	2 x 7,5 ml

**Tab. 5.** Rekomendacje dla profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci

Lek	Grupa wysokiego ryzyka	Allo-GVHD, faza neutropenii	Allo-GVHD, GVHD	Auto-HSCT	Profilaktyka wtórna
Pozakonazol	++	+	++		+
Mykafungina	+	+		+	
Flukonazol	+	+		+	
Worykonazol		+	+		+

#### Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres neutropenii przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment)

Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci poddawanych allogenicznej HSCT jest rekomendowana w fazie neutropenii do czasu uzyskania rekonstrukcji hematologicznej. Opcje terapeutyczne obejmują flukonazol (aktywny jedynie wobec grzybów drożdżowych), mykafunginę, pozakonazol lub worykonazol. Dawkowanie worykonazolu (według ChPL) przedstawia tabela 6. Ze względu na interakcje, nie należy stosować preparatów azolowych (z wyjątkiem flukonazolu) podczas chemioterapii wysokodawkowej.

**Tab. 6.** Dawkowanie worykonazolu

Postać doustna (i.v.)	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
Dorośli	2 x 6 mg/kg w pierwszej dobie	2 x 4 mg/kg
Dzieci 2-12 lat i 12-14 lat o mc. < 50 kg	2 x 9 mg/kg w pierwszej dobie	2 x 8 mg/kg
Dzieci 12-14 lat o mc. > 50 kg i dzieci 14-18 lat	jak u dorosłych	jak u dorosłych
Postać doustna (p.o.)	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
Dorośli o mc. ≥ 40 kg	2 x 400 mg w pierwszej dobie	2 x 200 mg
Dorośli o mc. < 40 kg	2 x 200 mg w pierwszej dobie	2 x 100 mg
Dzieci 2-12 lat i 12-14 lat o mc. < 50 kg	2 x 9 mg/kg i.v. w pierwszej dobie	2 x 9 mg/kg (maks. 2 x 350 mg)
Dzieci 12-14 lat o mc. > 50 kg i dzieci 14-18 lat	jak u dorosłych	jak u dorosłych

i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie; mc. – masa ciała

#### Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres po uzyskaniu odnowy hematologicznej

U pacjentów po uzyskaniu rekonstrukcji hematologicznej po allo-HSCT, bez objawów GVHD, otrzymujących standardową immunosupresję, jest zalecane kontynuowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej do osiągnięcia rekonstrukcji immunologicznej. U pacjentów poddanych zintensyfikowanemu leczeniu immunosupresyjnemu z powodu GVHD należy zastosować profilaktykę pierwotną wobec zakażeń grzybami pleśniowymi i drożdżowymi. Opcje terapeutyczne obejmują: pozakonazol i worykonazol.

#### Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych auto-HSCT

Należy rozważyć zastosowanie flukonazolu w pierwotnej profilaktyce infekcji *Candida albicans*, a w przypadku kolonizacji *C. glabrata/C. kruzei* rozważyć zastosowanie mykafunginy lub kaspofunginy.

#### Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy niskiego ryzyka

Profilaktyka jest wskazana w wybranych przypadkach w zależności od stwierdzenia dodatkowych czynników ryzyka (tab. 1).

#### Rekomendacje dla wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci

Profilaktyka wtórna jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Czas stosowania: do ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji. W profilaktyce zaleca się stosowanie pozakonazolu lub worykonazolu.

## EMPIRYCZNA TERAPIA PRZECIWGRZYBICZA

Empiryczna terapia przeciwgrzybicza polega na podawaniu leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią, u których pomimo leczenia antybiotykami o szerokim spektrum, stwierdza się przetrwałą lub nawrotową gorączkę, przy jednoczesnym braku klinicznych i laboratoryjnych cech grzybicy. Należy rozpocząć ją po 96 godzinach od pojawienia się gorączki i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii (1). Terapię empiryczną należy wdrożyć szczególnie u dzieci z ostrymi białaczkami, dzieci po HSCT, u chorych z GVHD lub leczonych cyklosporyną z innego powodu.

Lekami stosowanymi w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u dzieci są głównie kaspofungina, LAmB i ABLC (1). Wybór leku do terapii empirycznej uzależniony jest od wcześniejszego leczenia profilaktycznego lub jego braku. Chorzy nieotrzymujący wcześniejszej profilaktyki, u których istnieje większe ryzyko zakażenia *Candida*, mogą otrzymać flukonazol lub kaspofunginę. Jeżeli chory otrzymywał flukonazol, należy liczyć się z większym ryzykiem zakażenia grzybami pleśniowymi lub drożdżakami opornymi na azole, a tym samym lekami z wyboru stają się echinokandyny i LAmB lub worykonazol. Jeżeli profilaktyka zakażenia grzybiczego prowadzona była za pomocą worykonazolu lub pozakonazolu lekiem z wyboru w terapii empirycznej pozostaje LAmB.

## LECZENIE INWAZYJNEJ KANDYDOZY

Przez lata dominującą pozycję wśród drożdżaków z rodzaju *Candida* zachowywała *Candida albicans*, ale ostatnio obserwujemy wzrost częstości występowania zakażeń spowodowanych przez *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, co jak się sądzi, ma związek z szerokim stosowaniem profilaktyki za pomocą azoli. *C. krusei* jest naturalnie oporna na flukonazol, a *C. glabrata* ma na niego zmienną podatność, stąd też lek ten nie jest w tym przypadku zalecany. Lekami zalecanymi w terapii inwazyjnej kandydozy są: kaspofungina, mykafungina oraz LAmB/ABLC, zarówno w przypadku *C. albicans*, jak i *C. glabrata* czy *C. krusei*. W tym ostatnim przypadku zalecany jest także worykonazol. Zakażenia spowodowane *C. parapsilosis* leczy się flukonazolem lub LAmB/ABLC. Poza farmakoterapią należy także rozważyć usunięcie centralnego dojścia żylnego.

## LECZENIE INWAZYJNEJ ASPERGILLOZY

Worykonazol jest lekiem pierwszego wyboru w terapii inwazyjnej aspergillozy (tab. 7) zarówno udokumentowanej mykologicznie czy histopatologicznie, jak też w prawdopodobnej inwazyjnej aspergillozie, gdzie objawy kliniczne u chorego z grupy ryzyka wiążą się z sugestywnymi znaleziskami w badaniach obrazowych oraz dodatnim wynikiem GM (1, 10). Zaleca się rozpoczynanie leczenia worykonazolem od co najmniej 7-dniowej podaży leku drogą dożylną w dawce dostosowanej do wieku pacjenta, a przejście na jego

preparaty doustne można rozważyć jedynie, gdy obserwuje się istotną klinicznie poprawę. Worykonazol jest też najważniejszym lekiem w aspergillozie OUN, gdzie osiąga stężenia terapeutyczne (11). Ostatnio pojawiają się jednak doniesienia o skórnych reakcjach fototoksycznych, a nawet rozwijaniu się raka kolczysto-komórkowego skóry u chorych leczonych przewlekłe worykonazolem. Należy więc zalecać unikanie promieniowania UV (tj. ekspozycji na słońce) i częste kontrole dermatologiczne.

W rzadkich przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania worykonazolu lub gdy lek jest źle tolerowany, alternatywnie w inwazyjnej aspergillozie możemy zastosować LAmB bądź ABLC. Leczenie preparatami lipidowymi AmB rozpoczynamy i kontynuujemy, podając lek w pełnej dawce. Wskazana jest ścisła obserwacja chorego zwłaszcza w pierwszej godzinie wlewu. Nie należy wydłużać wlewu preparatów AmB ponad zalecane 2-4 godziny. Nie wpływa to na ewentualne objawy uboczne, a może znacząco zmniejszyć skuteczność.

Przy niepowodzeniu leczenia pierwszej linii wchodzi w grę leczenie drugiego rzutu, czyli terapia ratunkowa. Z reguły stosujemy wówczas lek z innej grupy niż zastosowany pierwotnie. Możemy zastosować, oprócz wymienionych jako leki pierwszego wyboru, także kaspofunginę czy pozakonazol. U pacjentów najciężiej chorych należy także brać pod uwagę terapię skojarzoną (12). Najważniejsze u dzieci jest połączenie kaspofunginy z worykonazolem lub kaspofunginy z LAmB (13).

## LECZENIE INWAZYJNEJ MUKORMYKOZY

Większość przypadków mukormykozy przebiega klinicznie jako *sinusitis*, *rhinocerebral mucormycosis* lub *pneumonitis*. Rokowanie u chorych w neutropenii jest bardzo złe, śmiertelność sięga 80%. Choroba wymaga kompleksowego podejścia i jak najszybszego włączenia terapii przeciwgrzybiczej. Lekiem z wyboru musi być LAmB lub ABLC w najwyższej tolerowanej dawce (LAmB 10 mg/kg, ABLC 7,5 mg/kg). Podstawowe znaczenie ma niezwłoczne opracowanie chirurgiczne ognisk w najszerszym możliwym zakresie. Leczenie mukormykozy może być skuteczne jedynie wtedy, gdy możliwe jest uzyskanie kontroli choroby podstawowej i chorób towarzyszących (np. cukrzycy) (14). Rekomendowanym lekiem w terapii drugiej linii jest pozakonazol, w grę wchodzi też terapia skojarzona z użyciem kaspofunginy + ABLC bądź pozakonazolu + ABLC (15, 16).

## DAWKOWANIE LEKÓW PRZECIWGRZYBICZYCH U DZIECI

Farmakokinetyka leków przeciwgrzybiczych u dzieci może się różnić w stosunku do dorosłych. W tabeli 8 przedstawiono zalecane dawkowanie u dzieci.

## UDZIAŁ W PRACY

Wszyscy Autorzy brali udział w koncepcji pracy. Autorami poszczególnych rozdziałów są: JS (Wstęp,

**Tab. 7.** Terapia inwazyjnej aspergillozy

Terapia	Uwagi
Pierwsza linia: Worykonazol	– Worykonazol jest lekiem z wyboru w aspergillozie OUN i w zakażeniu <i>A. terreus</i> .
Alternatywnie: LAmB ABLC	– Przy stabilnym stanie pacjenta ocenę odpowiedzi na leczenie dokonywać co najmniej po 2 tygodniach leczenia.
Druga linia (leczenie ratunkowe): LAmB ABLC Kaspofungina Pozakonazol Worykonazol (jeśli nie stosowano wcześniej)	– Terapia skojarzona odgrywa istotną rolę w terapii ratunkowej u najcięższych chorych. Zwykle jest stosowana przez około 14 dni, następnie kontynuuje się terapię jednym lekiem.
Terapia skojarzona: Worykonazol + kaspofungina LAmB + kaspofungina	– Rozwagać dodatkowo leczenie chirurgiczne w przypadku zajęcia zatok, zagrożenia krwotokiem płucnym, zmian o lokalizacji operacyjnej w obrębie OUN. – Czas leczenia należy indywidualizować, zależnie od uzyskanego efektu i stanu klinicznego pacjenta. – Konieczna profilaktyka wtórna w sytuacji potrzeby dalszej chemioterapii.

Metodyka, Grupy ryzyka, Definicje, Diagnostyka), KK (Profilaktyka, Dawkowanie leków przeciwgrzybiczych), MM (Empiryczna terapia przeciwgrzybicza, Terapia inwazyjnej kandydozy), MJS (Terapia inwazyjnej aspergillozy, Terapia inwazyjnej mukormykozy).

## PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają podziękowania następującym osobom: prof. Sebastianowi Giebelowi, dr hab. Lidii Gil, dr hab. Agnieszce Wierzbowskiej, dr hab. Grzegorzowi

**Tab. 8.** Dawkowanie leków przeciwgrzybiczych u dzieci

Lek	Dawka dobową	Komentarz
Flukonazol	8-12 mg/kg/d, <i>i.v./p.o.</i>	Optymalna dawka nieustalona.
Pozakonazol	600-800 mg/d, <i>p.o.</i>	2-4 dawki dziennie. Dla dzieci o mc. < 40 kg zaleca się stosowanie dawkowania zaproponowanego w tabeli 4.
Worykonazol	8-14 mg/kg/d, <i>i.v.</i> 400 mg/d, <i>p.o.</i>	Dawkowanie u dzieci przedstawia tabela 6.
Anidulafungina	1,5 mg/kg/d, <i>i.v.</i> (dzień 1: 3 mg/kg)	Lek nie jest zarejestrowany dla dzieci.
Kaspofungina	50 mg/m <sup>2</sup> /d, <i>i.v.</i> (dzień 1: 70 mg/m <sup>2</sup> )	
Mykafungina	1-4 mg/kg/d, <i>i.v.</i>	Dawka stosowana w profilaktyce: 1 mg/kg/d (> 50 kg: 50 mg), lecznicza 2 mg/kg/d. U niemowląt zaleca się stosowanie wyższych dawek – do 4 mg/kg/d.
Liposomalna amfoterycyna B (LAmB)	3-5 mg/kg/d, <i>i.v.</i>	
Amfoterycyna B – kompleks lipidowy (ABLC)	5 mg/kg/d, <i>i.v.</i>	

*i.v.* – dożylnie; *p.o.* – doustnie; d – doba; mc. – masa ciała

Basakowi, za opracowanie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego IFD dla pacjentów dorosłych.

## PIŚMIENNICTWO

- Groll AH, Castagnola E, Cesaro S et al.: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327-340.
- Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M et al.: Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: A multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: e171-179.
- 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.
- Marchetti O, Lamoth 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.
- Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V et al.: Piperacillin/tazobactam (tazocin) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1746-1748.
- Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M et al.: The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14: R222.
- Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C et al.: Beta-glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012; 54: 633-643.
- Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E et al.: ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1030-1045.
- Welzen ME, Bruggemann RJ, Van Den Berg JM et al.: A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 794-797.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al.: Treatment of aspergilloz: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-360.
- Pana ZD, Kougia V, Roilides E: Therapeutic strategies for invasive fungal infections in neonatal and pediatric patients: An update. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 693-710.
- Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R et al.: Combination antifungal therapy for invasive aspergilloz: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81-89.
- Mousset S, Buchheidt D, Heinz W et al.: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients: updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014; 93: 13-32.
- Cornely OA, Arian-Akdagli S, Dannaoui E et al.: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (suppl. 3): 5-26.
- van Burik JA, Hare RS, Solomon HF et al.: Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: A retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e61-65.
- Reed C, Bryant R, Ibrahim AS et al.: Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 364-371.

otrzymano/received: 06.07.2016  
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016