

Invazivne gljivične infekcije kod bolesnika sa hematološkim malignitetima: principi dijagnostike i terapije

Uvod

Invazivne gljivične infekcije su jedna od najozbiljnijih komplikacija koje mogu nastati tokom i posle alogene transplantacije matičnim ćelijama hematopoeze (alo-TMČH), primene intenzivne indukciono terapije kod pacijenata sa akutnom mijeloblastnom leukemijom (AML), takozvane indukciono hemioterapije, koja dovodi do najizraženije i najduže jatrogene aplazije koštane srži, kao i kod pacijenata sa drugim teškim imunosupresivnim stanjima, kao što je teška aplastična anemija (SAA) ili primarne imunodeficientne bolesti [1]. Nedavni podaci ukazuju da isti rizik za razvoj IGI imaju i pacijenti sa agresivnim limfomima i akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) [2, 3]. Svi ostali pacijenti se svrstavaju u grupu nisko rizičnih za razvoj IGI. Dodatni faktori rizika za razvoj IGI su: bolest kalema protiv domaćina (GVHD) neutropenija >10 dana; lečenje kortikosteroidima u dozi ≥ 0.3 mg/kg, u trajanju ≥ 3 nedelje u prethodnih 60 dana; imunosupresivna terapija tokom prethodnih 90 dana; lečenje sa poznatim B-ćelijskim imunosupresivima (npr., ibrutinib) [1].

Incidenca IGI je 6,3% posle hemioterapije prema podacima iz Poljskog registra [3]. Zapravo incidence IGI je veća u pojedinim subpopulacijama :14.0%, kod pacijenata posle allo- TMČH, 11,3% kod odraslih sa ALL i 13,2% kod odraslih bolesnika sa AML [3].

Najčešći oblik IGI kod hematoloških bolesnika na intenzivnoj hemioterapiji je invazivna aspergiloza (IA), obično izazvana *Aspergillus fumigatusom*. Velika italijanska retrospektivna studija , sa preko 11000 pacijenata lečenih zbog hematoloških malignih bolesti je pokazala ukupnu incidence IGI od 2,6%, ali je u grupi AML bolesnika taj procenat bio veći i iznosio je 12% [7]. U grupi bolesnika na allo- TMČH, dijagnoza IA je postavljen kod 5,8-10%, u zavisnosti od tipa transplantacije i intenziteta

imunosupresivnih procedura. Kod preko 90% pacijenata sa IA radilo se o plućnoj aspergilozi (IPA), a takođe je opisana i aspergiloza paranazalnih sinusa i centralnog nervnog sistema (CNS) takođe, kao i diseminovana forma bolesti. Mortalitet usled IA lečenih konvencionalnom hemioterapijom, kao i posle alo-TMČH je iznosio 27%, odnosno 40%, i niži je u odnosu na prethodnu dekadu [7].

Važan problem koji je uočen poslednjih godina je povećanje incidence IGI izazvanih gljivicama iz roda plesni, drugačijim od *Aspergillus*, posebno iz grupe *Mucora*, *Fusarium* spp i *Scedosporium* spp. Mucormikoza čini oko 7% IGI, koje karakteriše visok mortalitet (>60%) a često je udružena sa aspergilozom [2, 8, 9].

Mucormikoza je mnogo češća kod starijih bolesnika sa udruženim bolestima, kao što je dijabetes, bubrežna insuficijencija i malnutricija i obično se teško dijagnostikuje. Najčešće su zahvaćena pluća, a zatim paranazalni sinusi, CNS, kao i diseminovane forme.

Tokom proteklih 20 godina, beleži se značajan napredak u dijagnostici i klasifikaciji IGI, uz pojavu novih antigljivičnih lekova [1].

Preporuke za odrasle bolesnike lečene u hematološkim i transplantacionim centrima su formirane na osnovu tekućih preporuka: ECIL [11, 12, 13], Infectious Diseases Society of America (IDSA) [14–17], European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [18], suplemenata ECIL-8 vodiča (www.ecil-leukaemia.com).

Dijagnostika

Dijagnoza IGI je kompleksna i obuhvata analizu faktora rizika, kliničkih simptoma gljivične infekcije, i rezultata radioloških i mikrobioloških testova. Najčeši znak IGI je febrilnost, koja traje duže od 5-7 dana, uprkos primenjene terapije širokospektralnim antibioticima i kliničkim simptomima respiratorne infekcije.

Definicija IGI iz 2002. godine, sa sledstvenim modifikacijama iz 2008 i 2019.godine, EORTC i MSG grupa eksperata je izdvojila dijagnostičke nivoe IGI: dokazana, verovatna i moguća IGI, bazirano na rezultatima dijagnostičkih testova [1, 19, 20].

Publikovani podaci na autopsijama su ukazali da post-mortem dijagnoza IGI prelazi 50% svih slučajeva. (Tabela II) [1].

Definicije invazivne gljivične bolesti

Dokazana (proven) IGI

U svakom slučaju sumljive IGI, nalaz gljivica u direktnoj mikroskopiji i/ili kulturi i/ili histopatološkom pregledu uzorka dobijenog iz sterilnih tkiva i tečnosti su direktan dokaz postojanja invazivne gljivične infekcije. Međutim, to često zahteva primenu invazivnih procedura kao što je biopsija zahvaćenog tkiva ili bronhoalveolarna lavaža (BAL). Pored toga, analiza dobijenog BAL-a ne omogućava razlikovanje gljivične invazije od kolonizacije. Hemokulturom detektovane gljivice (na primer roda *Fusarium*) takođe spadaju u direktne dokaze. Amplifikacija DNA gljivica primenom metode PCRa, kombinovane sa sekvencioniranjem DNA, kada su gljivice (plesni) viđene u formalinom fiksiranom parfinskom tkivu takođe se smatra direktnim dokazom IGI (tabela II)

Verovatna IGI (probable)

Dijagnoza verovatne invazivne gljivične infekcije zahteva prisustvo najmanje jednog faktora domaćina, kliničke simptome i mikološki dokaz (tabela I, II), i odnosi se samo na imunokompromitovane pacijente.

Moguća IGI (possible)

Dijagnoza moguće invazivne gljivične infekcije uključuje postojanje faktora domaćina i kliničke karakteristike, ali bez mikoloških dokaza (tabela I, II).

Tabela I. Klinički i mikrobiološki dokazi za IGI

Klinički dokazi	Tipični nalaz: HR- CT pluća, CT/NMR abdomena, sinusa, NMR CNSa, i/ili febrilna neutropenija koja traje najmanje 72 časa uprkos primene antibiotika širokog spectra i/ili znaci i simptomi septičnog šoka kod neutropeničnog pacijenta
Mikrobiološki dokazi	Biomarkeri (GM, retko kriptokokni antigen) i/ili pozitivan PCR na gljivice: i/ili histopatološka analiza pozitivna na gljivice: i/ili pozitivna hemokultura i/ili pozitivna kultura na gljivica iz sterilnih uzoraka

Tabela II. Definicije invazivne gljivične infekcije

Nivoi dijagnostike	Definicija
Dokazana (Proven)	Histološki, citoptološki, ili pregled direktnom mikroskopjom ili pozitivna kultura uzorka dobijenih iglenom aspiracijom ili biopsijom tkiva uključujući i pregled hemokultura. Kategorija dokazane IGI se primenjuje i važi za sve pacijente, nezavisno od toga da li su imunokompromitovani
Verovatna (Probable)	Dijagnoza verovatne invazivne gljivične infekcije zahteva prisustvo najmanje jednog faktora domaćina, kliničke simptome i mikološki dokaz (tabela I), i odnosi se samo na imunokompromitovane pacijente
Moguća (Possible)	Dijagnoza moguće invazivne gljivične infekcije uključuje postojanje faktora domaćina i kliničke karakteristike, ali bez mikoloških dokaza. Kategorija moguće IGI se odnosi samo na imunokompromitovane pacijente, kao i na endemske mikoze.

Imaging

Visoko- rezolutivna kompjuterizovana tomografija -High-resolution computed tomography (HRCT) omogućava ranu dijagnostiku IPA i ima i prognostički značaj. Najkarakterističniji nalaz angio-IPA je "halo"znak na HRCT; atipične infiltrativne nodularne lezije se često viđaju i teško ih je interpretirati. Slika "vazdušnog srpa" je kasni radiološki znak. Radiološka slika IGI paranazalnih sinusa i CNS na CTu i nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR) nije karakteristična. [1].

Galaktomannan (GM)

Galaktomannan (GM) test u okviru seroloških testova je validan za dijagnozu IA. Za visokorizične neutropenične bolesnike, preporučuje se da se GM test radi dva puta nedeljno, sa pozitivnim rezultatom ≥ 0.5 za dva uzastopna testa. Ovaj marker može služiti kao indikator odgovora na antifungalnu terapiju. Određivanje GM u BALu je korisno kod sumnje na pulmonalnu IA kod pacijenata sa i bez neutropenije. Indeks GM > 1.0 u BAL-u se smatra pozitivnim, dok u cerebrijskoj tečnosti- CSF, GM ≥ 0.7 u jednom uzorku ili ≥ 0.5 u dva uzorka se smatra takođe pozitivnim. Kod pacijenata na antigljivičnoj terapiji, GM indeks može biti lažno negativan. U ovoj grupi bolesnika, negativan GM ne isključuje mogućnost postojanja IGI [1].

Mannan test

Klinički značaj Mannan testa nije veliki zbog otežane interpretacije istog. [1].

Određivanje β -D glucana (BDG) kao komponente ćelijskog zida kvasnica i plesni. Prisustvo BDG u serumu potvrđuje IGI, ali ne omogućava diferencijaciju između aspergiloze, kandidijaze i fuzarijaze. Lažno-pozitivni i lažno-negativni rezultati limitiraju (ograničavaju) njegovu praktičnu primenu u dijagnozi infekcije plesnima. BDG se ne smatra mikološkim dokazom ni jedne invazivne infekcije plesnima [1].

Antifungalna profilaksa kod odraslih bolesnika sa leukemijom

Tabela III. Preporuke antigljivične profilakse kod odraslih [11-16]

Antigljivični lek	Akutne leukemije	TMČH: neutropenična faza		GVHD faza
		Nisko rizični	Visoko rizični	
Flukonazol	BI	AI	DII	DII
Posaconazol, po (TDM)	AI	BII	BII	AI
Voriconazol, iv/po (TDM)	BII	BI	BI	BI
Micafungin, iv	BI	BI	CI	CII
LAmB iv	CII	CII	CII	CII
Itraconazol (kapsule)	DII	DII	DII	DII

TDM - therapeutic drug monitoring; LAmB - liposomalni amphotericin-B; ABLC - amphotericin B lipid complex

Pacijenti sa AML koji se leče intenzivnom hemioterapijom bi trebalo da primaju profilaktički posakonazol (tabela III). Lek je efikasan u smanjenju incidence IA, utičući i na stopu preživljavanja (AI). Posakonazol bi trebalo primenjivati u vidu oralne suspenzije (tabela III).

Kod pacijenata sa ALL se preporučuje profilaksa sa flukonazolom (400mg/dnevno, iv/po ili micafungin (50mg/dnevno, iv). Antigljivična profilaksa kod odraslih posle TMČH za nisko rizične primaocce matičnih ćelija hematopoeze (MČH: primaoci od srodnih podudarnih davalaca MČH; niska incidence IGI u transplantacionom centru) za vreme neutropenije se preporučuje primena flukonazola kao profilakse, uz praćenje vrednosti GM i mogućih promena na HR CT-u (AI); Micafungin (50 mg/dnevno, iv), zbog širokog spektra antigljivične aktivnosti u odnosu na flukonazol, je takođe efikasan (nivo preporuke BI); Itrakonazol – u vidu kapsula se ne preporučuje u profilaksi, dok se oralni rastvor ili intravenska formulacija preporučuju. Za visoko-rizične pacijente posle TMČH i to: ukoliko je TMČH od nepotpuno podudarnog/nesrednog donora, visoka incidence IGI u transplantacionom centru) preporučuje se primena vorikonazola 2 × 200 mg po (2 × 400 mg prvog dana)-(nivo preporuke BI). Zbog velikog potencijala za interakciju sa drugim lekovima, druga generacija azola se ne preporučuje za vreme visoko dozne

hemioterapije. Nakon engraftmenta, kod pacijenata lečenih zbog GVHD, posaconazol (nivo preporuka AI) je najefikasniji u prevenciji IA.

Empirijska antigljivična terapija

Empirijska antigljivična terapija se primenjuje kod visokorizičnih pacijenata sa izolovanom febrilnošću koja traje duže od 3–4 dana uprkos primene širokospektralnih antibiotika i u širokoj je primeni u praksi u hematološkim i transplantacionim centrima, uprkos odsustvu čvrstih dokaza o njenoj efikasnosti u randomiziranim studijama (nivo preporuka BII) [11, 18, 23, 24]. Izbor antigljivičnog leka za empirijsku terapiju najviše zavisi od vrste prethodne antigljivične profilakse. Kod pacijenata koji su primali profilaktički flukonazol, najčešći uzročnik su ili plesni ili flukonazol-rezistentni *Candida* sojevi; kada je indikovano primeniti, liposomalnu/lipidnu formulaciju amphotericina B, echinocandine (nivo preporuka AI) ili vorikonazol (BI) (tabela IV). Kod pacijenata koji su primali posakonazol ili vorikonazol, lek izbora je liposomalna/lipidna formulacija amphotericin B (AI) [25–28]. Ako pacijenti nisu primali antigljivičnu profilaksu, *Candida* spp. su najverovatnije uzročnik gljivične infekcije i najbolja opcija za empirijsku terapiju su ehinokandini (caspofungin, micafungin) (AI) [25–28]. Ehinokandini se preporučuju kod pacijenata kod kojih nije poznata lokalizacija gljivične infekcije, dok su vorikonazol i amphotericin B lekovi izbora kod pacijenata sa plućnim infiltratima i gde se sumnja da su plesni verovatan uzrok infekcije (tabela IV). U empirijskoj terapiji, liposomalni amfotericin (3 mg/kg, iv), caspofungin (70 mg, iv, prvog dana, zatim 50 mg, iv) ili micafungin (100 mg/day, iv) (AI) imaju najveći nivo preporuka.

Tabela IV. Sumirane preporuke za empirijsku antigljivičnu terapiju [11-16]

Antigljivični lek	Odrasli	Komentar
Caspofungin	AI	Nije aktivan protiv Mucorales
LAmB	AI	
ABLC	BI	Infuzijom uslovljena toksičnost
Voriconazol	BI	Nije aktivan protiv Mucorales/ nekih sojeva <i>Candida</i>
Mikafungin	AI	
Itraconazol	DI	Nije aktivan protiv Mucorales/ nekih sojeva
Fluconazol	CI	Nije aktivan protiv <i>Aspergillus/ nekih sojeva Candida</i>
D-AmB	DII	
Kombinovana terapija	DIII	

AmB - liposomalni amphotericin-B; *ABLC* - amphotericin B lipid complex; *D-AmB* - amphotericin B deoxycholat

Terapija invazivne kandidijaze

Najčešći soj gljivica u okviru kvasnica je *Candida albicans*. Povećanje stope infekcija izazvanih *Candida non-albicans* sojevima, kao što su: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, i od nedavno *C. auris* je verovatno posledica široke primene azola u profilaksi. *C. krusei* je najčešće primarno rezistentna na flukonazol, dok *C. glabrata* ima različitu osetljivost prema flukonazolu.

Antigljivični lek prve linije kod invazivne kandidijaze je caspofungin, micafungin, anidulafungin, i LAmB/ABLC, za *C. albicans*, *C. glabrata*, i *C. krusei* (tabela V). Vorikonazol se takođe preporučuje protiv sojeva *C. krusei*. Infekcije izazvane sa *C. parapsilosis* bi trebalo lečiti flukonazolom ili LAmB/ABLC. Nema raspoloživih kliničkih vodiča za lečenje infekcija izazvanih *C. auris* kod transplantiranih bolesnika, mada je empirijska primena ehinokandina prikladna, uzimajući u obzir raspoložive podatke o osetljivosti ovog *Candida* soja. [32]. Ukoliko su izolovani sojevi *Candide* osetljivi na azole, prelaz na terapiju flukonazolom je prihvatljiv kod stabilnih pacijenata posle 5 dana i.v. terapije. Kod pacijenata sa infekcijom *C. krusei*, prevođenje na oralnu formu vorikonazola je opcija. [12].

Kombinovana antigljivična terapija (na primer kombinacija amfotericina B i flucitozina i druge kombinacije) se mogu razmotriti u posebnim situacijama, kao što su ozbiljne, životno ugrožavajuće infekcije, infekcije CNSa, zahvaćenost kostiju i zglobova, urinarnog trakta, kao i intraabdominalne infekcije [13].

Tabela V. Sumirane preporuke u lečenju invazivne kandidijaze [11-16]

Antifgljivični lek	<i>Candida</i> spp. (bez identifikacije)				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.parapsilosis</i>	
Caspofungin	AII	AII	AII	AIII	BIII
Mikafungin	AII	AII	AII	AIII	BIII
Anidulafungin	AII	AII	AIII	AIII	BIII
Voriconazol	BII	CIII		CIII	
Fluconazol	CIII	CIII			AIII
LAmB	AII	BII	BII	BII	BII
ABLCL	BI	BII	BII	BII	BII
D-AmB	CII	CII	CII	CII	CII

LAmB - liposomalni amphotericin-B; *ABLCL* - amphotericin B lipid complex; *D-AmB* - amphotericin B deoxycholat

Uklanjanje katetera

Najveći broj novijih studija sugerira povoljan efekat uklanjanja katetera na ishod gljivičnih infekcija. Rana adekvatna terapija i uklanjanje katetera centralnih venskih linija je nezavisan faktor nižeg mortaliteta [1, 33, 34]. (BII) Ako se centralni venski kateter ne može ukloniti, trebalo bi uvesti u terapiju ehinokandine ili liposomalnu/lipidnu formulaciju amfotericina B zbog njegove bolje aktivnosti na *Candida* biofilm [12].

Trajanje antigljivične terapije kod kandidijaze

Optimalno trajanje terapije kod nekomplikovane kandidemije je 14 dana posle dobijanja sterilnih hemokultura; povlačenja simptoma i znakova infekcije i oporavka broja leukocita, posle neutropenije. Kod invazivne tkivne kandidijaze dužina lečenja zavisi od mesta infekcije, odgovora pacijenta i toka osnovne hematološke bolesti [13].

Terapija invazivne aspergiloze

Kod potvrđene aspergiloze, prva linija terapije je Vorikonazol i Isavukonazol. (tabela VI). Na osnovu randomiziranih studija je pokazano da vorikonazol smanjuje mortalitet IA u odnosu na konvencionalni amphotericin. Lečenje bi trebalo početi sa dozom od i.v. 2 x 6 mg/kg prvog dana, a zatim 2 x 4 mg/kg. Monitoring nivoa vorikonazola u krvi se preporučuje zbog varijacija u farmakokinetici vorikonazola. Neurološke, hepaticne ili oftalmološke komplikacije tokom terapije vorikonazolom su reverzibilne, ali njihova

pojava zahteva prekid u terapiji ovim lekom. Prospektivna studija iz 2016.godine je potvrdila sličnu efikasnost isavukonazola i vorikonazola u lečenju IA [11]. Isavukonazol je dostupan u iv i oralnoj formi i bolje se toleriše u odnosu na vorikonazole [35]. Obe formulacije amfotericina B, liposomalna i lipidna su efikasne u lečenju IA. Njihova primena se preporučuje kod rezistencije ili intolerancije na azole, kao i kod pacijenata koji su primali u profilaksi drugu-generaciju azola (posakonazol, vorikonazol). Ne preporučuje se primena u lečenju IA konvencionalnog AmB tj.D-AmB, zbog njegove hepato i nefrotoksičnosti, a manje efikasnosti [12]. Kaspofungin, kao monoterapija ili u kombinaciji sa vorikonazolom ili amfotericinom ili monoterapija amfotericinom se preporučuje kao terapija druge linije kod IA. Kod nekih pacijenata postoji indikacija za hirurškim lečenjem.

Tabela VI. Sumirane preporuke za lečenje invazivne aspergiloze kod imunokompromitovanih pacijenata ^[11-16]

Antigljiivični lek	Odrasli
Voriconazol	AI
Liposomalni amphotericin B	AI
Isavuconazol	AI
ABLC	BII
D-AmB	DII
LAmB + Voriconazol	CII
LAmB + Caspofungin	CII

LAmB - liposomalni amphotericin-B; ABLC - amphotericin B lipid complex; D-AmB - amphotericin B deoxycholat

Hirurško lečenje

Hirurško lečenje se preporučuje u slučajevima lezije velikih krvnih sudova, hemoptizija iz solitarnih plućnih lezija (embolizacija je alternativa) i lokalizovanih ekstrapulmonalnih lezija, uključujući CNS lezije.

Trajanje antigljivične terapije kod IA

Nije moguće precizno definisati dužinu vremena potrebnog za uspešno lečenje IA/IPA, koje varira od 3–50 nedelja. Prema preporukama IDSA i ESCMID, ono ne bi trebalo da je kraće od 6–12 nedelja [14, 15, 18]. Trebalo bi nastaviti terapiju za vreme imunosupresivnog lečenja ili hemioterapije, do povlačenja simptoma i znakova infekcije. Bolesnicima posle lečenja IA/IPA bi trebalo dati sekundarnu profilaksu tokom narednih hemioterapijskih ciklusa ili bilo koje druge imunosupresivne terapije. Postoje velike varijacije u dužini lečenja između različitih centara, ali je najčešće dužina lečenja od 6 do 12 nedelja (EBMT, ESCMID, EORTC).

Terapija invazivne mukormikoze

Lečenje mukormikoze je kompleksno i trebalo bi uzeti u obzir osnovnu bolest, farmakoterapiju antigljivičnih lekova i hirurško lečenje u određenim situacijama. Vrlo je značajna korekcija dijabetesa, acidoze, lečenje granulocitopenije, smanjenje doze ili prekid terapije kortikosteroidima i/ ili drugih imunosupresiva. Lek prvog izbora je liposomalni amphotericin B u visokim dozama (5–10 mg/kg) ili, u slučajevima bez zahvaćenosti CNSa, preporučuju se manje doze lipozomalnog amfotericina (5 mg/kg). Posakonazol ili isavukonazol se mogu primeniti kao salvage terapija (tabela VI). Hirurško lečenje se preporučuje svuda gde je to moguće, posebno u rino-orbito-cerebralnoj formi, infekciji mekih tkiva ili lokalizovanoj pulmonalnoj leziji [36, 37].

Dužina primene antigljivične terapije kod invazivne mukormikoze

Nerophodno je dugotrajno lečenje. Medijana dužine lečenja prema najnovijim studijama je 102 dana, od 27 dana do 735 dana [38, 39].

Tabela VII. Sumirane preporuke u lečenju mukormikoze kod hematoloških malignih bolesti/TMČH [11-16]

Antigljiivični lek		Komentar
LAmB	AII	
ABLC	BII	
Posaconazole	BIII	
LAmB + Posaconazol	CIII	
LAmB + Caspofungin	CIII	
Isavuconazol	AII	
Posaconazol	BII	
Combinovana terapija	BIII	
Hirurško lečenje i drenaža	AII	Esencijalno za povoljan ishod
Prekid imunosupresivne terapije	AII	Povoljan uticaj na ishod
Transfuzija granulocita	CIII	Granulociti kao protektivni faktor

AmB - liposomalni amphotericin-B; ABLC - amphotericin B lipid complex

Primena lekova iz grupe Amfotericina (Amph) predstavlja terapiju izbora za životno ugrožavajuće sistemske gljivične infekcije, kao što su invazivna aspergiloza i kandidijaza. Amfotericini pripadaju grupi poliena. Razlikuje se konvencionlni Amph (Amph doksiholat) i lipidne formulacije Amph. U lipidne formulacije spadaju: Amph lipidni kompleks (ABLC, Abelcet); Amph koloidna disperzija (ABCD, Amphotec) i jedini pravi lipozomalni Amph- (L-Amph, AmBisom).

Amfotericini ostvaruju dejstvo inhibicijom sinteze ergosterola, sastavnog dela dvoslojne fosfolipidne membrane gljivica, ali i humanih ćelija. Lipidne formulacije Amph su znatno manje nefro i hepatotoksične u odnosu na konvencionalni Amph, a tolerabilnost je najbolja kod lipozomalnog Amph. Lipozomalni Amph ima vrlo širok spektar antigljivičnog dejstva, protiv sledećih sojeva gljivica: *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusariose* i *Mukormukoze*. [28, 29]

Time se objašnjava najveći stepen pouzdanosti u preporukama za primenu L-Amph kako u empirijskoj primeni ovog leka (tabela III), tako i u terapiji Invazivne Aspergiloze (tabela VI) i Mukormukoze (tabela VII).

Literatura

- [1] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2019 [Epub ahead of print].
- [2] Kontoyiannis 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;50:1091-100.
- [3] Czyzewski K, Styczynski J, Giebel S, et al. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. *Ann Hematol* 2019;98:2197-211.
- [4] Czyzewski K, Galazka P, Fraczkiewicz J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: Impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses* 2019;62:990-8.
- [5] Styczynski J. Infectious complications in children and adults with hematological malignancies. *Acta Haematol Pol* 2019;50:167-73.
- [6] Styczynski J. ABC of viral infections in hematology: focus on herpesviruses. *Acta Haematol Pol* 2019;50:159-66.
- [7] Dragonetti G, Criscuolo M, Fianchi L, Pagano L. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Are we making progress in reducing mortality? *Med Mycol* 2017;55:82-6.
- [8] Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000;30:851-6.
- [9] Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, et al. Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003-2008). *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E396-400.
- [10] Kowalczyk JR, Stefaniak MJ, Katwak K, Matysiak M, Szczepanski T, Styczynski J. Standards of diagnostic and therapeutic management of invasive fungal disease in children: recommendations of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology.

Post Nauk Med 2016;29:528-33

- [11] 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;46:709-18.
- [12] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433-44.
- [13] 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:e327-40.
- [14] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:433-42.
- [15] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-60.
- [16] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:409-17.
- [17] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
- [18] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 1:e1-38.
- [19] 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.
- [20] 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;46:1813-21.

[21] 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;30:794-7.

[22] Arrieta AC, Sung L, Bradley JS, et al. A non-randomized trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in immunocompromised children with neutropenia. *PLoS One* 2019;14:e0212837.

[23] Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2192-203.

[24] Chen K, Wang Q, Pleasants RA, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:159.

[25] Toubai T, Tanaka J, Ota S, et al. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med* 2007;46:3-9.

[26] Yanada M, Kiyoi H, Murata M, et al. Micafungin, a novel antifungal agent, as empirical therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Intern Med* 2006;45:259-64.

[27] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.

[28] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.

[29] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346: 225-34.

[30] Powers JH, Dixon CA, Goldberger MJ. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*

2002;346:289-90.

[31] Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzinger M, Koo S. Meta-analysis and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with high-risk febrile neutropenia. *PLoS One* 2015;10:e0140930.

[32] Schwartz IS, Patterson TF. The emerging threat of antifungal resistance in transplant infectious diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2018;20:2.

[33] Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Lepe-Jimenez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:206-13.

[34] 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;54:1110-22.

[35] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-9.

[36] Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013;98:492-504.

[37] Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1859-67.

[38] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828-37.

[39] Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:143-63.

[40] Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:326-32.

* Corresponding author: Jan Styczynski, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University Torun, Sktodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Poland, phone: +48 52 5854860, fax: +48 52 5854087, e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl